

09/926355

P21587.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :N. NISHIKAWA et al.

Appl No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

I.A. Filed : April 20, 2000

PCT/JP00/02573

For :TRICYCLIC COMPOUND

CLAIM OF PRIORITY

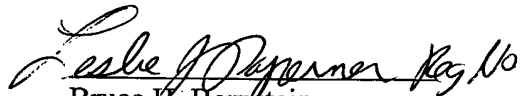
Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application Nos. 11-111698, filed April 20, 1999 and 11-200228, filed July 14, 1999. The International Bureau already should have sent certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
N. NISHIKAWA et al.


Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027 33,329

October 19, 2001
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1941 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191



PCT/JP 00/02573
09/926355
20.04.00

4 JP00/02573
日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 07 JUL 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 4月20日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第111698号

出 願 人
Applicant(s):

明治製菓株式会社

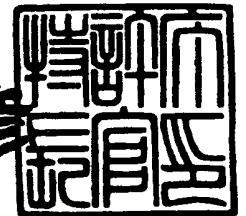
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月23日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3047006

【書類名】 特許願

【整理番号】 99117M

【提出日】 平成11年 4月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D209/82

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 210 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 西川 尚之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 210 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 菅井 昌治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 210 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 青木 幸三

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 210 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 鈴木 真

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 760 番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 大澤 福市

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 760 番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 武居 なおみ

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社薬品総合研究所内

【氏名】 田中 二郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社薬品総合研究所内

【氏名】 浅井 賢二

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社薬品総合研究所内

【氏名】 田端 祐二

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

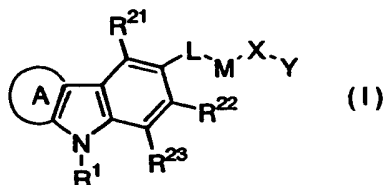
【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9800464

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
 【発明の名称】 三環性化合物
 【特許請求の範囲】
 【請求項 1】 下記の一般式(I) :
 【化 1】



〔式中、Aは5～7員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

Lは、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ （式中、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Mは炭素数2～10個のアルキレン連結基〔該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子（少なくとも1個の炭素原子を除く）は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3～8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい〕を示し；

Xは $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ （式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 R^4 はMと連結して環を形成してもよい）からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ （式中、 R^5 は上記と同義である）からなる群から選ばれる連結基を示

し；

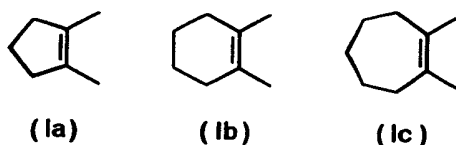
Yは炭素数1～12個のアルキル基、炭素数6～12個のアリール基、アミノ基、炭素数1～8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2～16個のジアルキルアミノ基、炭素数4～8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1～8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2～16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5～7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基（上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 R^5 と結合して環を形成してもよい）を示すが、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5～7員の非芳香族ヘテロ環基を示し；

R^1 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】 Aが下記の式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：

【化2】



（上記の環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）で表わされる炭化水素環基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 Aがベンゼン環（該ベンゼン環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は

2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】 L が $\text{-NR}^3\text{-CO-}$ であり、X が $\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 又は $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】 L が $\text{-CO-NR}^3\text{-}$ であり、X が $\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 又は $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】 請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

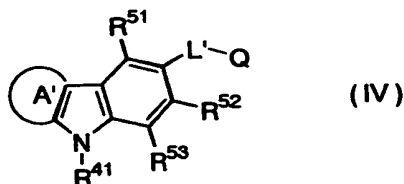
【請求項 7】 摂食調整のための請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】 糖尿病の予防及び／又は治療のための請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 9】 神経ペプチド Y 受容体リガンドである請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 10】 下記の一般式 (IV) :

【化 3】



〔式中、A' は 5~7 員の炭化水素環基 (環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) を示し ;

L' は、 $\text{-NR}^{63}\text{-CO-}$ 、 $\text{-CO-NR}^{63}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{63}\text{-CS-}$ 、 $\text{-CS-NR}^{63}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{63}\text{-SO}_2\text{-}$ 、及び $\text{-SO}_2\text{-NR}^{63}\text{-}$ (式中、 R^{63} は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよ

い) からなる群から選ばれる連結基を示し；

Qはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R⁴¹は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R⁵¹、R⁵²、及びR⁵³はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む神経ペプチドY受容体リガンド。

【請求項 1 1】 L' が-CONR⁶³-である請求項10に記載の神経ペプチドY受容体リガンド。

【請求項 1 2】 請求項10又は11に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む摂食調整のための医薬。

【請求項 1 3】 請求項10又は11に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬の分野で有用な三環性化合物と該化合物を有効成分として含む医薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

神経ペプチドY（以下、本明細書において「NPY」と略す場合がある。）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年に立元らによりブタ脳から初めて単離された[ネイチャー(Nature)、296巻、659頁(1982年)]。NPYは、そのアミノ酸一次配列の相同性からpancreatic polypeptide (PP)ファミリーに属することが明らかにされた。このファミリーに属するポリペプチドとして、膵臓の内分泌系細胞で産生されるpancreatic polypeptide (PP)と消化管の内分泌系細胞で産生されるpeptide YY(PYY)が知られている。これらPPファミリーのペプチドは全て36個のアミノ酸からなるが、カルボキシ末端(C-末端)の数個のアミノ酸配列が良く保存されており、特に C-末端（36番目のアミノ酸：Y36）は全てチロシンである。こうした理由から、PPファミリーのペプチドの受容体はY型受容体と呼ばれている。Y型受容体は、G蛋白に共役した7回膜貫通型の受容体であることも判明している。

【0003】

NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布しており、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を担っている。例えば、血圧の調節、摂食行動の調節、腸の機能調節、サーカディアンリズムの調節やインスリン分泌に対する抑制的な制御、プロラクチン・黄体形成ホルモン・ACTH・ゴナドトロピン放出ホルモン・バソプレッシンなどのホルモンの分泌抑制などに関与している。NPYを脳室内に連続投与すると、これらの作用に基づいて肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自立神経系の機能などにも関係している。

【0004】

さらに、NPYは交感神経終末においてノルエピネフリンと共存しており、交換神経系の緊張性に関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、ノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている[インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー(International journal of obesity)、19巻、517頁(1995年)；エンドクリノロジー(Endocrinology)

、133巻、1753頁（1993年）；ブリティシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（British Journal of Pharmacology）、95巻、419頁（1988年）]。

【0005】

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPYのY型受容体と結合することにより発現される。NPY受容体として今までに少なくとも6種類のサブタイプが確認されており、Y3を除きその遺伝子が単離されている。Y1は最初にクローニングされた受容体であり[フェブス・レター（FEBS Lett.）、271巻、81頁（1990年）]、末梢では主に血管に分布しており、血管の収縮（血圧の上昇）に参与している。中枢では、大脳皮質・視床・扁桃に主に分布しており、扁桃での不安作用はY1受容体を介して発現されていると言われている。

【0006】

Y2受容体は、薬理学的にY1受容体とは異なる受容体として分類されてきた経緯があり、遺伝子が単離されてその存在が明確となった[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・サイエンス（J. Biol. Chem.）、270巻、22661頁（1995年）]。この受容体の発現部位は主に脳であり、特に大脳皮質・海馬・扁桃体などに局在し、一方、小脳や脊髄では検出されていない。Y3受容体は、薬理学的に分類されているが、現在、まだ遺伝子は単離されていない。Y4受容体は、ヒトY1受容体cDNAをプローブとして見出され、遺伝子が単離されている[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・サイエンス（J. Biol. Chem.）、270巻、26762頁（1995年）]。発現部位は、前立腺・結腸・脾臓・小腸に特異的であり、脳・腎臓・肺・心臓・脾臓などでは検出されていない。

【0007】

以前から、Y1受容体に近いリガンド親和性を有し、摂食行動を制御する別のNPY受容体サブタイプが視床下部に存在することが示唆されていたが、Geraldらは、ラット視床下部cDNAライブラリーから摂食を制御するY5受容体のクローニングに成功した[ネイチャー（Nature）、382巻、168頁（1996年）]。Y5受容体は、他のNPY受容体との相同性が35%以下と低く、発現部位は脳の視床下部に局限されており、摂食のコントロールに最も関与している。Y6受容体はマウスでのみ見出され、ヒトでは偽遺伝子として機能していない。

【 0 0 0 8 】

これらのY型受容体に対して親和性を有し、この受容体に対してアゴニスト又はアンタゴニストとして作用する物質は、NPYの作用発現を調節することができる。このような性質を有する物質は、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療における有用性が期待できる[トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁(1994年)]。

【 0 0 0 9 】

特に、NPY受容体のうちのY5受容体(以下、「NPY/Y5受容体」と記する場合がある)に対して選択的親和性を有する物質は、NPY/Y5受容体が関与する疾患の予防及び/又は治療に有用であり、他のY型受容体の機能を亢進又は拮抗するといった副作用なしに使用できることが期待される。Y5受容体は、摂食のコントロールに最も関与していることから、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として使用できるほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に使用できると考えられる。

【 0 0 1 0 】

NPY/Y5受容体をコードする遺伝子とその用途に関しては、米国特許5,602,024号、国際公開W096/16542号公報、国際公開W096/46250号公報に開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【 0 0 1 1 】

NPY/Y5受容体に対する拮抗剤としては、国際公開W097/19682号にはアリアルスルホンアミド及びスルファミド誘導体、国際公開W097/20820号、国際公開W097/20821号、国際公開W097/20822号、及び国際公開W097/20823号にはキナゾリン誘導体、国際公開W098/35944号及び国際公開W098/35957号にはアミド誘導体、国際公開W098/40356号にはアミノピリジン誘導体、国際公開W098/24768号、国際公開W098

/25907号、国際公開W098/25908号、及び国際公開W098/27063号にはピラゾール誘導体、国際公開W098/47505号などにはキサンテン誘導体が開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【0012】

本発明の化合物と構造的に関連する化合物としては、欧州特許公開EP882726号、国際公開W098/01417号、国際公開W097/40017号、特開平8-301846号公報、特開昭54-017932号公報、特開昭48-054061号公報、国際公開W095/04720号、カナダ国特許第1,299,577号明細書、国際公開W092/15590号、国際公開W098/06717号、国際公開W094/14773号、米国特許3,932,456号明細書などに記載されている。しかしながら、これらの刊行物には、それぞれ開示された化合物のNPY拮抗作用については全く記載されておらず、また、又本発明者らが新たに創製した化合物に関しては、何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、NPY受容体に対して親和性を有する物質、特にNPY/Y5受容体に対して選択的な親和性を有する物質を提供することにある。本発明の別の課題は、摂食のコントロール作用を有し、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として有用な医薬を提供することにある。また、本発明のさらに別の課題は、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に有用な医薬を提供することにある。

【0014】

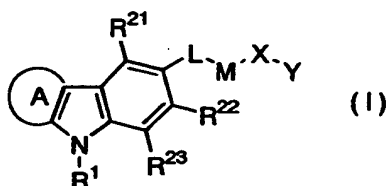
本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行なった結果、下記の式(I)であらわされる新規化合物がNPY受容体に対して親和性を有しており、NPYの作用発現を調節する作用を有していることを見出した。また下記の式(IV)で表される化合物も同様の作用を有していることを見出した。さらに、これらの物質が、特にNPY/Y5受容体に対して選択的な親和性を有していること、及びこれらの物質が摂食調節又は上記の疾患の予防や治療のための医薬として有用であることを見出し

た。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0015】

すなわち、本発明は、下記の一般式(I)：

【化4】



〔式中、Aは5～7員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

Lは、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ （式中、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Mは炭素数2～10個のアルキレン連結基〔該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子（少なくとも1個の炭素原子を除く）は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3～8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい〕を示し；

Xは $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ （式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 R^4 はMと連結して環を形成してもよい）からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ （式中、 R^5 は上記と同義である）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Yは炭素数1~12個のアルキル基、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基（上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 R^5 と結合して環を形成してもよい）を示すが、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5~7員の非芳香族ヘテロ環基を示し；

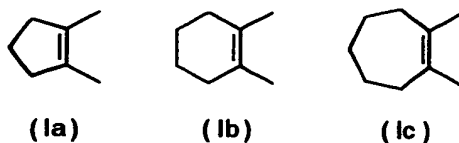
R^1 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又はその塩を提供するものである。

【0016】

この発明の好ましい態様によれば、Aが下記の式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：

【化5】



（上記の環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）で表わされる炭化水素環基である上記化合物又はその塩；及び、Aがベンゼン環（該ベンゼン環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該

低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) である上記化合物又はその塩が提供される。

【0017】

この発明のさらに好ましい態様によれば、L が $\text{-NR}^3\text{-CO-}$ であり、X が $\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 又は $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である上記化合物又はその塩；及び L が $\text{-CO-NR}^3\text{-}$ であり、X が $\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 又は $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である上記化合物又はその塩が提供される。上記化合物又はその塩は NPY 受容体に対して親和性を有しており、特に NPY/Y5 受容体のリガンドとして作用し、NPY の作用発現を調節することができる。従って、上記化合物又はその塩は、NPY が関与する疾患、とりわけ NPY/Y5 受容体が関与する疾患の予防及び／又は治療に有用である。

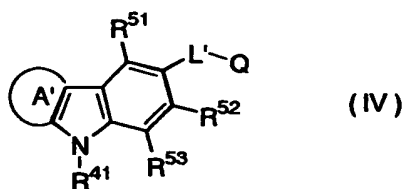
【0018】

従って、本発明により、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬は、例えば、摂食調整薬又は糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、上記医薬の製造のための上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用、摂食の調節方法であって、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、及び NPY が関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0019】

また、さらに別の観点からは、本発明により、下記の一般式(IV)：

【化 6】



〔式中、A' は5～7員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

L' は、 $-\text{NR}^{63}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^{63}-$ （式中、 R^{63} は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Qはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^{41} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^{51} 、 R^{52} 、及び R^{53} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含むNPY受容体リガンドが提供される。この発明の好ましい態様によれば、L'

が-CONR⁶³-である上記NPY受容体リガンドが提供される。

【0020】

また、別の観点から、本発明により上記一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む摂食調整のための医薬、及び上記物質を有効成分として含む糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

さらに、上記医薬の製造ための上記一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用、節食の調節方法であって、上記一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、及びNPYが関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0021】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基（例えば、アルコキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基など）におけるアルキル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。環状のアルキル基は多環式アルキル基であってもよい。アルキル基としては、 C_1-C_{20} アルキル基、好ましくは C_1-C_{12} アルキル基、より好ましくは C_1-C_8 アルキル基、さらに好ましくは C_1-C_6 アルキル基、特に好ましくは C_1-C_4 アルキル基を用いることができる。

【0022】

ある置換基について「低級」という場合には、特に言及しない場合には、その置換基の炭素数が1～7個、好ましくは1～5個、特に好ましくは1～4個であることを意味する。例えば、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル

基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

【0023】

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式～4環式の芳香族基、好ましくは単環式～3環式の芳香族基、より好ましくは単環式又は2環式の芳香族基を用いることができる。アリール基の炭素数は6～20個、好ましくは6～16個、より好ましくは6～12個、さらに好ましくは6～10個である。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ビフェニル基などが挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などを用いることができる。アリール基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0024】

「ヘテロ環基」としては、特に言及しない場合には、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式～4環式のヘテロ環基、好ましくは単環式～3環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は2環式のヘテロ環基を用いることができる。2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれであってもよい。「芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が芳香環のヘテロ環基を意味しており、「非芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が飽和又は部分飽和のヘテロ環基を意味している。ヘテロ環基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0025】

ヘテロ環基として、例えば、チエニル基、チアンスレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、キサントニル基、フェノキサチニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、

ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリル基、1H-インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、4aH-カルバゾリル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナンスリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナンスロリニル基、フェナジニル基、フェナルサジニル基、フェノチアジニル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、イソクロマニル基、クロマニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、キヌクリジニル基、モルホリニル基などを挙げるができるが、これらに限定されることはない。

【0026】

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基について特に言及しない場合には、その官能基が1又は2個以上の任意の置換基を有していてもよいことを意味する。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、 C_1-C_{20} アルキル基、 C_2-C_{20} アルケニル基、 C_2-C_{20} アルキニル基、 C_6-C_{20} アリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子(本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、ヒドロキシ基、オキソ基、アミノ基、アンモニウム基、イミノ基、メルカプト基、チオキソ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、リン酸基、スルホ基、ヒドラジノ基、 C_1-C_{15} ウレイド基、 C_1-C_{15} イミド基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_1-C_{20} アルキルチオ基、 C_6-C_{20} アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、 C_6-C_{20} アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、 C_7-C_{20} アラルキル基、ヘテロ環アルキル基、 C_7-C_{20} アラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、 C_1-C_{20} アルコキシカルボニル基、 C_6-C_{20} アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、 C_2-C_{10} アルキルカルボニル基、 C_6-C_{20} アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、 C_2-C_{10} アルキルカ

ルボニルオキシ基、 C_6-C_{20} アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、 C_2-C_8 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-C_8 スルホニル基、 C_1-C_{20} スルフィニル基、 C_1-C_8 スルホニルアミノ基、 C_1-C_{10} カルバモイル基、又は C_2-C_{10} スルファモイル基などを挙げるができる。

【0027】

さらに、上記に例示した置換基は、さらに1又は2個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、ヒドロキシ C_1-C_{20} アルキル基、ハロゲン化 C_1-C_{20} アルキル基、モノ若しくはジ C_1-C_{20} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_1-C_{20} アルキルカルボニル基、ハロゲン化 C_6-C_{20} アリール基、ヒドロキシ C_6-C_{20} アリール基、モノ又はジ C_1-C_{20} アルキルカルバモイル基などを挙げるができる。もっとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

【0028】

「アシル基」としては、ベンゾイル基などのアリールカルボニル基、又はアセチル基などのアルキルカルボニル基を用いることができ、これらは置換基を有していてもよい。置換基を有するアリールカルボニル基としては、例えば、p-メトキシベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基などを挙げることができ、置換基を有するアルキルカルボニル基としては、例えば、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルカルボニル基などを挙げるができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、ネオペントキシ基、n-ヘキソキシ基などを挙げるができる。

【0029】

「アルケニル基」に存在する二重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個である。2個以上の二重結合を含む場合には、それらは共役又は非共役のいずれであってもよい。「アルキニル基」に存在する三重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個である。該アルキニル基は1又は2個以上の二重結合を含んでいてもよい。「ジアルキルアミノ基」又は「ジアルキ

ルホスホリル基」に存在する2つのアルキル基は同一でも異なってもよい。

「アザシクロアルキル基」の環構成原子として含まれる窒素原子の個数は特に限定されないが、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個である。

【0030】

式(I)中、Aは5～7員の炭化水素環基を示す。該炭化水素環基は1又は2個の二重結合を含んでいてもよい。Aとしては、例えば、ベンゼン環のほか、上記(Ia)、(Ib)、又は(Ic)で表される炭化水素環基を用いることができる。好ましくは、Aとして6員の炭化水素環基を用いることができ、特に好ましくはベンゼン環又は(Ib)で表される炭化水素基を用いることができる。Aの環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。Aの環上に存在する置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基が好ましい。

【0031】

Lは、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ からなる群から選ばれる連結基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示すが、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基などを用いることができる。該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよいが、このような置換基として、例えばハロゲン原子などを挙げることができる。好ましくは、Lは $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 又は $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ であり、さらに好ましくは $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ であり、特に好ましくは $-\text{CO}-\text{NH}-$ である。

【0032】

Mは炭素数2～10個のアルキレン連結基を示し、該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖は1又は2個以上の分岐鎖を有していてもよい。また、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子のうち、少なくとも1個の炭素原子を除く炭素原子は、窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3～8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよい。

。さらに、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。

【0033】

Mで表されるアルキレン連結基としては、例えば、アルキレン基、アルキレンオキシアルキレン基、アルキレンチオアルキレン基、シクロアルキレンアルキレン基、アルキレンシクロアルキレン基、アルキレンシクロアルキレンアルキレン基、又は $-Z^1-Z^2-Z^3-$ で表される基 [Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立に炭素数2~7のアルキレン基、アルキレンオキシアルキレン基、アルキレンチオアルキレン基、シクロアルキレンアルキレン基、アルキレンシクロアルキレン基を示し、 Z^2 は酸素原子、イオウ原子、又は NR^6 (R^6 は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい) で表される基を示す] を挙げることができる。Mとしては、例えば、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、又は1個の酸素原子、イオウ原子、又は窒素原子を含むアルキレン基 (例えば、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-$ 、又は $-(CH_2)_2-NR^6-(CH_2)_2-$ など) などが好ましい。Mに存在する置換基としては、例えば、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、又は低級アシルアミノ基などを挙げることができ、該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アシルアミノ基は置換基を有していてもよい。

【0034】

Xは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$ からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示す。 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、好ましい例として、水素原子、メチル基、又はエチル基などを挙げることができる。 R^4 及び R^5 が示す低級アルキル基又は低級アシル基は置換基を有していてもよい。Xとして、好ましくは $-NR^5-CO-$ 又は $-NR^5-SO_2-$ を用いることができ、 $-NR^5-SO_2-$ が特に好ましい。ただし、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$ (式中、 R^5 は上記と同義である) からなる群から選ばれる連結基を示す。

【0035】

R^4 が示す低級アルキル基又は低級アシル基の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルバモイル基、シアノ基、ハロゲン原子などを挙げるができる。具体的には、 R^4 として、水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルバモイルメチル基などを挙げるができる。また、 R^4 はMと連結して環を形成してもよい。例えば、 R^4 は上記 Z^1 又は Z^2 と連結して環を形成することができ、5~7員環を形成することが好ましい。具体的には、ピペラジン環、ピペリジン環、ピロリジン環などを形成することができる。環を形成する場合は、Lが $-NR^3-CO-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、又は $-NR^3-SO_2-$ から選択される連結基であることが好ましく、特にLが $-NR^3-CO-$ であることが好ましい。 R^5 が示す低級アルキル基又は低級アシル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などを挙げるができる。 R^5 としては水素原子又はメチル基が好ましい。

【0036】

Yは炭素数1~12個のアルキル基、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基を示す。Yが示す炭素数1~12個のアルキル基としては、好ましくは、炭素数1~8個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又は炭素数3~12個のシクロアルキル基などを用いることができる。該シクロアルキル基には、例えば、アダマンチル基などの二環式又は三環式のシクロアルキル基が含まれる。

【0037】

Yが示す上記の置換基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよい。このような置換基として、例えば、水酸基、ハロゲン原子、ジメチルアミノ基などを挙げるができる。また、Yが示す上記の置換基は、 R^5 と結合して環を形成してもよい。Yと R^5 が結合して環を形成する場合の例として、フタルイミド環を形成する場合を挙げるができる。ただし、Xが単結合を示す場合には、Yは

芳香族ヘテロ環基又は5～7員の非芳香族ヘテロ環基を示す。

【0038】

Xが $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、又は $-NR^5-SO_2-$ から選択される連結基を示す場合には、Yとして、好ましくは、炭素数1～6個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、アリアル基、ヘテロ環基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は炭素数5～7個のアザシクロアルキル基などを用いることができる。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズトリアゾリル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基などを挙げるができる。

【0039】

Xが $-S-$ 、 $-O-$ 、若しくは $-NR^4-$ で表される連結基を示す場合には、Yとして、好ましくは、アリアル基、ジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基又は非芳香族ヘテロ環基が好ましい。具体的には、例えば、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ジエチルホスホリル基、ヒダントイン環、チアゾリジンジオン環、オキサゾリドン環、ピロロジオン環などが好ましい例として挙げられる。

【0040】

Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5～7員の非芳香族ヘテロ環基を表し、具体的には、例えば、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ヒダントイン環、チアゾリジンジオン環、オキサゾリドン環、ピロロジオン環などが好ましい例として挙げられる。

【0041】

R^1 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基を示し、これらの基は環構造を含んでいてもよい。 R^1 として、好ましくは、低級アルキル基又は低級アシル基を用いることができる。 R^1 が示す上記の基は、1又は2個以上の置換基を有していてもよい。 R^1 が示す上記の基が有する置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルバモイル基、シアノ基、又はハロゲン原子などが挙げられる。

【0042】

R^1 の好ましい例として、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、プロパルギルメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを挙げることができ、より好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを用いることができる。

【0043】

R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基を示す。好ましくは、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基を用いることができ、さらに好ましくは、水酸基、メチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基、ジメチルアミノ基などを用いることができる。 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} が示す上記の基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、例えば、ハロゲン原子などを有していてもよい。

【0044】

式(IV)において、 R^{41} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{63} 、及び L' としては、前記の R^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^3 及び L で説明した基を用いることができる。式(IV)中の A' としては、 A について具体的に説明した5~7員の炭化水素環基を用いることができる。 A' の環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級

アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。A'の環上に存在する置換基としては、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基が好ましい。

【0045】

Qはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基を示し、好ましくは低級アルキル基のほか、前述の-M-X-Y（式中、M、X、Yは前記と同義である）で表される基を用いることができる。Qとして、例えば、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基などを用いることができる。Qが示す上記の基は、1又は2個以上の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、水酸基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルバモイルアルコキシ基、カルバモイルアルキルチオ基、スルファモイルアルコキシ基、スルファモイルアルキルチオ基、ジアアルキルホスホリル基、モノアルキルホスホリル基、ホスホリル基などが挙げられる。

【0046】

式(I)又は式(IV)で表される化合物は、置換基の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があります、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合があります。また、式(I)又は式(IV)で表される化合物がアルケニル基を有する場合には、その配置はZ又はEのいずれでもよい。

【0047】

また、式(I)又は式(IV)で表される化合物は、塩として存在することもある。塩としては、無機酸塩、有機酸塩などの酸付加塩；金属塩、アンモニウム塩、有機アンモニウム塩などの塩基付加塩；又はアミノ酸付加塩などを用いることができる。酸付加塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩などの無機酸塩のほか、脂肪族のモノカルボン

酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸、芳香族カルボン酸、又は脂肪族若しくは芳香族のスルホン酸などの有機酸を用いることができる。

【0048】

有機酸としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、フタル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マンデル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩、アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。金属塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などを挙げることができる。アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩などを挙げることができ、有機アンモニウム塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩を挙げることができる。また、アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジンなどの付加塩を挙げることができる。さらに、式(I)又は式(IV)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドラフランなどのエーテル類などを挙げることができる。

【0049】

遊離形態の式(I)の化合物若しくはその任意の塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。また、式(I)で表される本発明の純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。本発明の医薬の有効成分としては、式(I)又は式(IV)で表される遊離形態の化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を用いることができる。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。さらに、式(I)又は式(IV)で表される化合物の

生物学的均等物又は化学的均等物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。例えば、これらの化合物のダイマーやプロドラッグなどを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

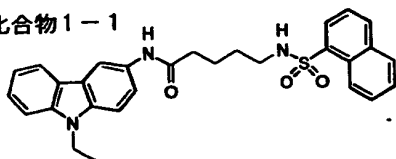
【 0 0 5 0 】

式(I)又は式(IV)で表される化合物の具体例を以下に示すが、式(I)又は式(IV)で表される化合物はこれらに限定されることはない。

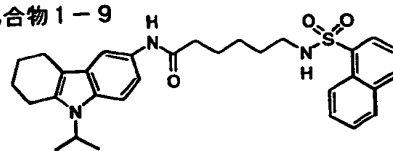
【 0 0 5 1 】

【化 7】

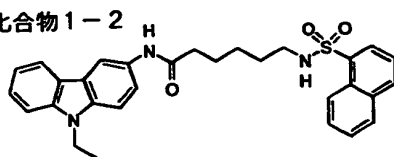
化合物 1-1



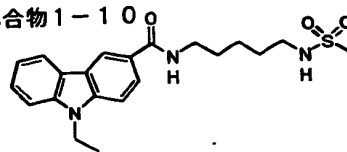
化合物 1-9



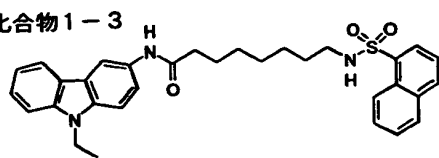
化合物 1-2



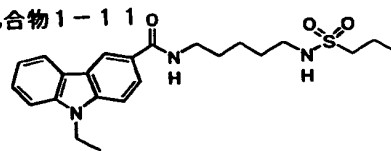
化合物 1-10



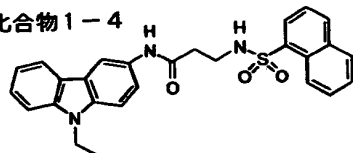
化合物 1-3



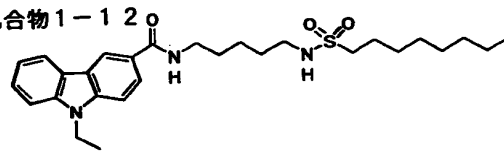
化合物 1-11



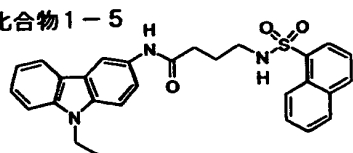
化合物 1-4



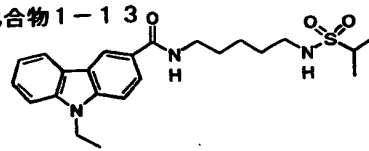
化合物 1-12



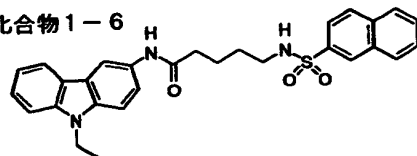
化合物 1-5



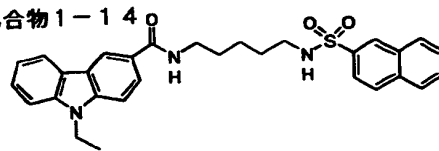
化合物 1-13



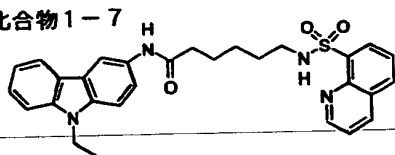
化合物 1-6



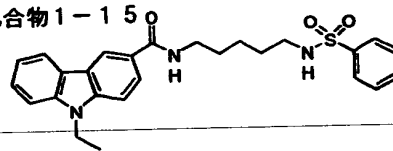
化合物 1-14



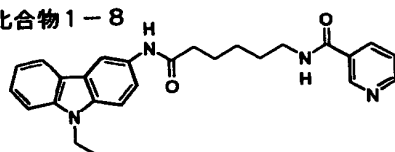
化合物 1-7



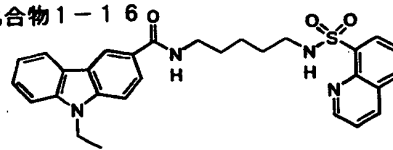
化合物 1-15



化合物 1-8



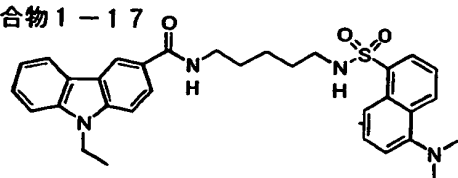
化合物 1-16



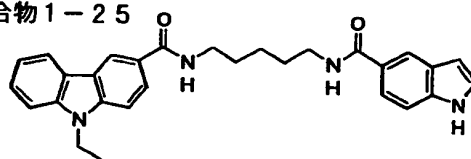
【0052】

【化 8】

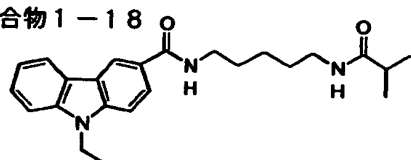
化合物 1-17



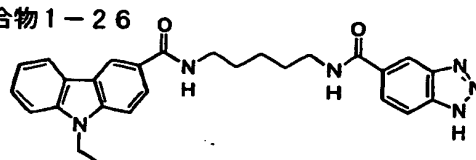
化合物 1-25



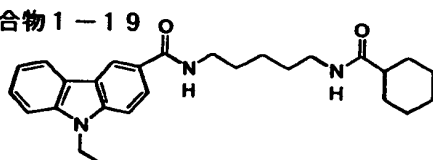
化合物 1-18



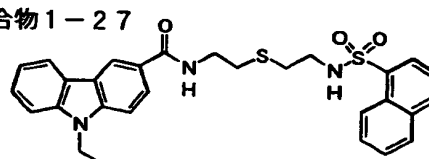
化合物 1-26



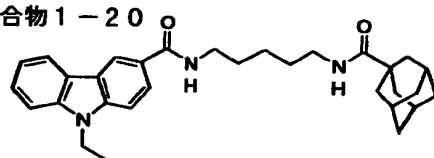
化合物 1-19



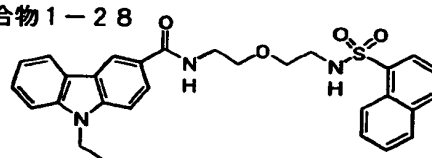
化合物 1-27



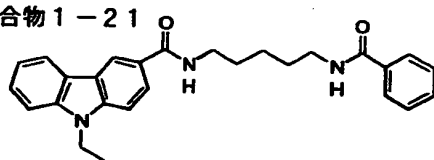
化合物 1-20



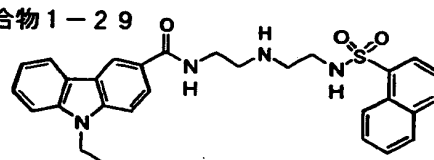
化合物 1-28



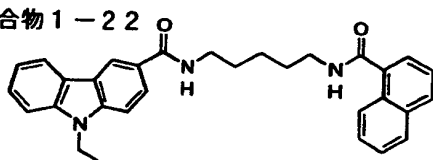
化合物 1-21



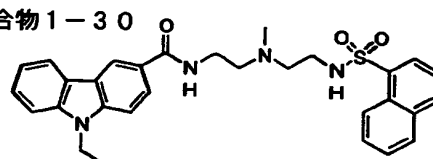
化合物 1-29



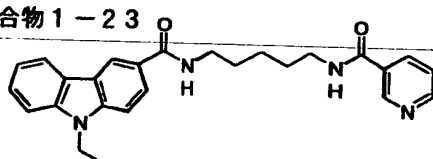
化合物 1-22



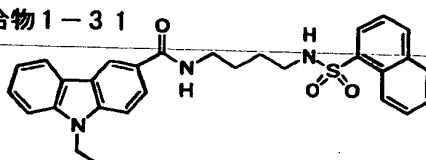
化合物 1-30



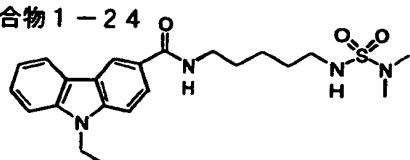
化合物 1-23



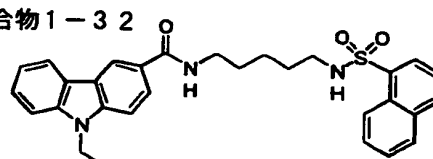
化合物 1-31



化合物 1-24



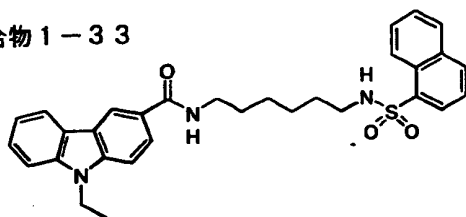
化合物 1-32



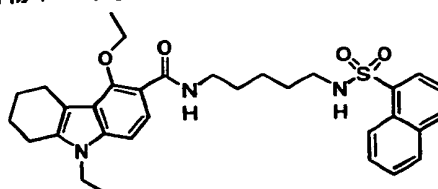
【0053】

【化 9】

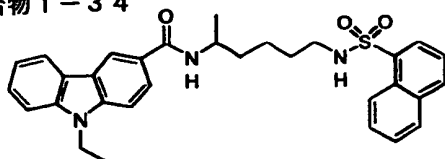
化合物 1-33



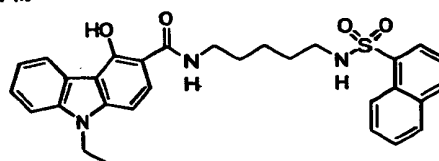
化合物 1-40



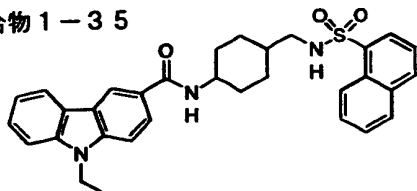
化合物 1-34



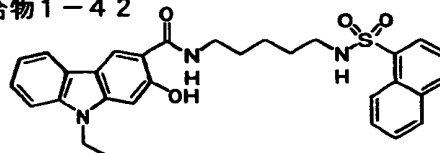
化合物 1-41



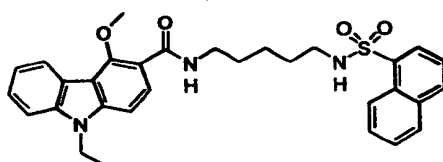
化合物 1-35



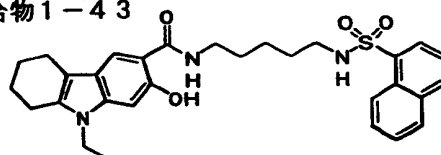
化合物 1-42



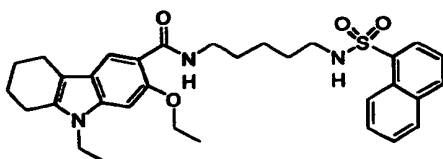
化合物 1-36



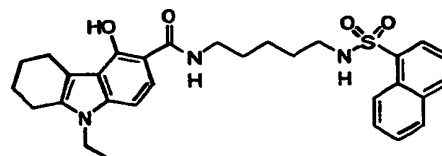
化合物 1-43



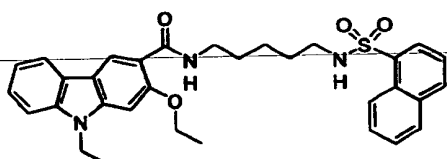
化合物 1-37



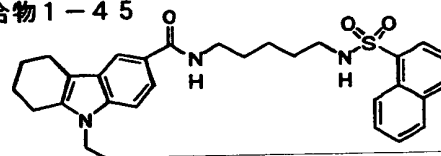
化合物 1-44



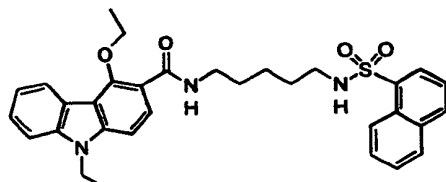
化合物 1-38



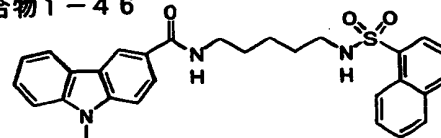
化合物 1-45



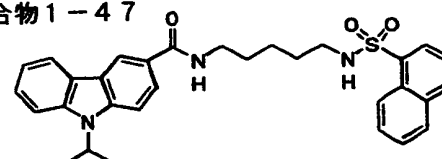
化合物 1-39



化合物 1-46



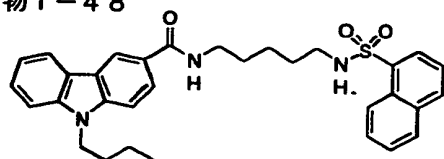
化合物 1-47



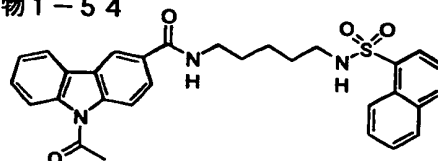
【0054】

【化10】

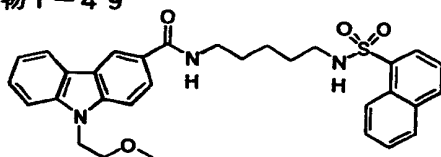
化合物 1-48



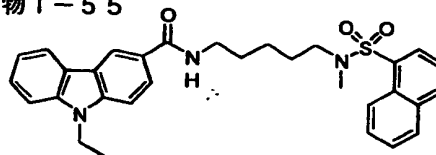
化合物 1-54



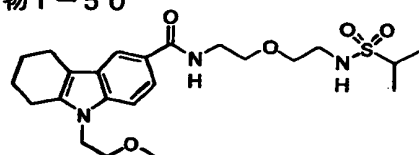
化合物 1-49



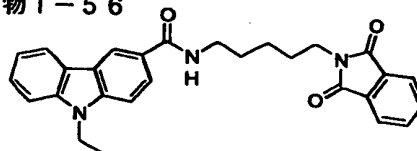
化合物 1-55



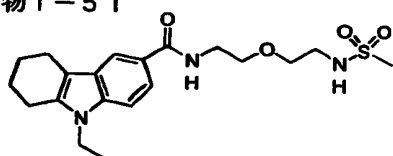
化合物 1-50



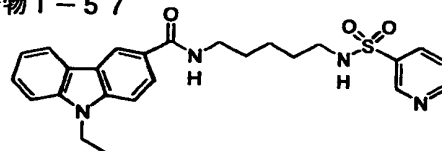
化合物 1-56



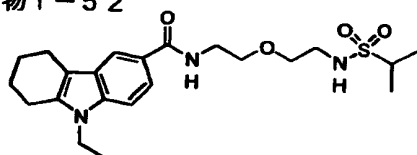
化合物 1-51



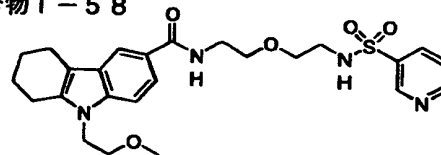
化合物 1-57



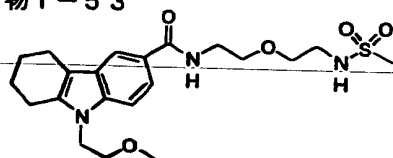
化合物 1-52



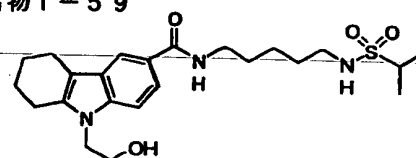
化合物 1-58



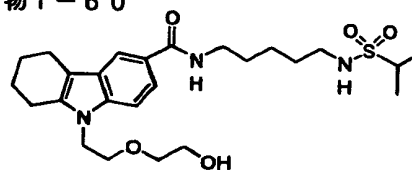
化合物 1-53



化合物 1-59



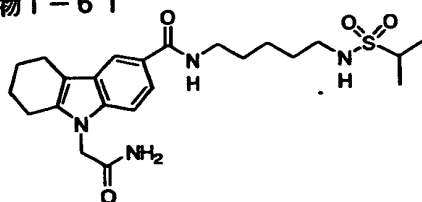
化合物 1-60



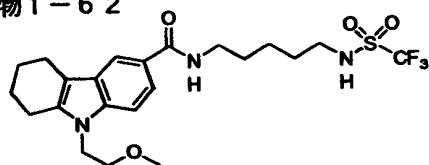
【0055】

【化11】

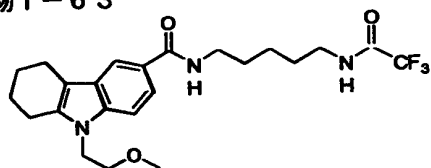
化合物 1-61



化合物 1-62



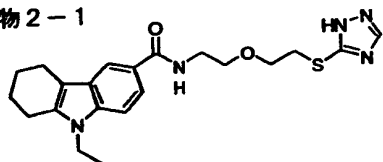
化合物 1-63



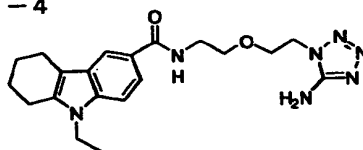
【0056】

【化12】

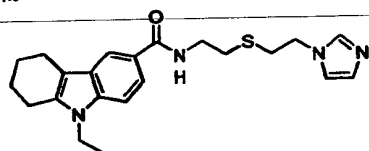
化合物 2-1



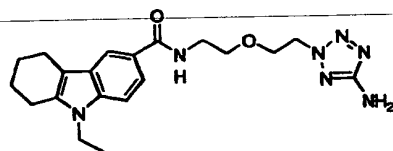
化合物 2-4



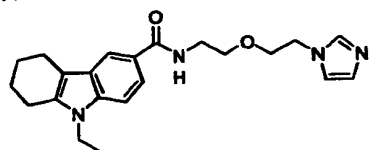
化合物 2-2



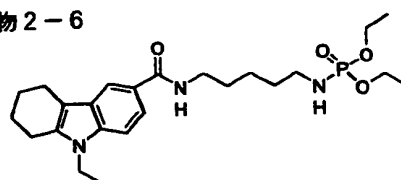
化合物 2-5



化合物 2-3



化合物 2-6

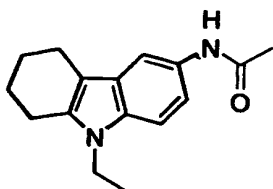


【0057】

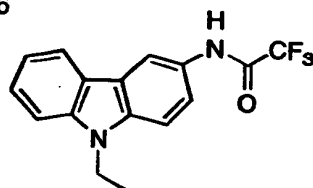
上記以外の式(IV)で表される化合物の具体例を以下に示すが、式(IV)で表される化合物はこれらに限定されることはない。

【化13】

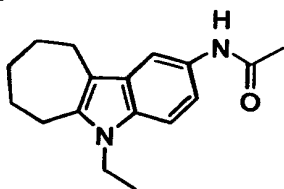
化合物3-1



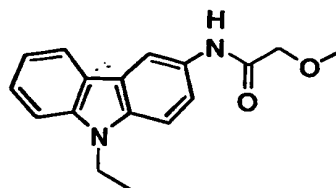
化合物3-6



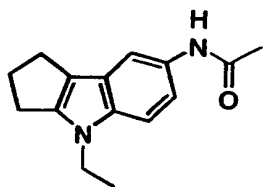
化合物3-2



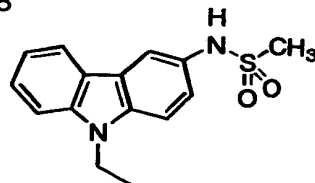
化合物3-7



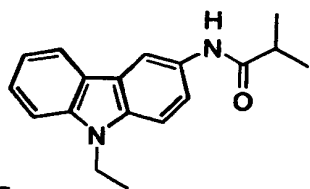
化合物3-3



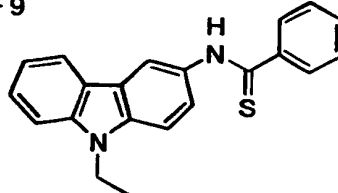
化合物3-8



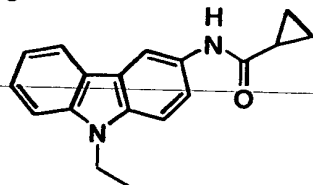
化合物3-4



化合物3-9



化合物3-5



【0058】

式(I)又は式(IV)で表される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができるが、上記化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。

＜製造法1＞

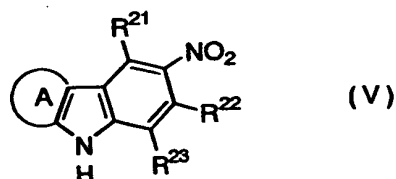
Lが-NR³-CO-、-NR³-CS-、又は-NR³-SO₂-であり、Xが-NR⁵-CO-、-NR⁵-CS-、又

は $-NR^5-SO_2-$ である式(I)の化合物の製造方法

【0059】

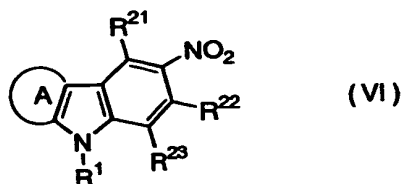
一般式(V)：

【化14】



(式中、A、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は前記と同義である)で表わされる化合物と一般式： R^1X^1 (式中、 R^1 は前記と同義であり、 X^1 は脱離基を示す)で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式(VI)：

【化15】



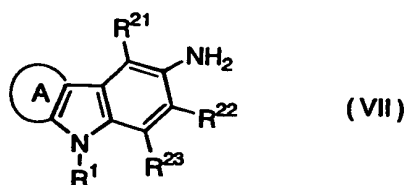
(式中、A、 R^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} は前記と同義である)で示される化合物を製造することができる。

【0060】

上記反応において用いる R^1X^1 の脱離基 X^1 としては、ハロゲン原子、トシル基、又はメシル基が好ましい。反応に用いる有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。反応温度は、通常 $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ であり、好ましくは $0^{\circ}C \sim$ 室温である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0061】

ついで、一般式(VI)で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式(VII)：
【化16】



(式中、A、R¹、R²¹、R²²、R²³は前記と同義である)で表される化合物に変換することができる。還元方法としては種々の一般的な方法を採用できるが、代表的な方法として鉄を用いた還元を挙げることができる。好ましい反応溶媒としては、酢酸を用いることができる。反応温度は、通常0℃～100℃であり、好ましくは室温～70℃である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0062】

次に、一般式(VII)で表される化合物と一般式： $X^2-M-N(R^5)(X^3)$ (式中、X²は-COOH、-COCl、-CSCl、又は-SO₂Clを示し、X³はアミノ保護基を示し、M及びR⁵は前記と同義である)で示される化合物を縮合し、アミノ保護基を脱保護する。縮合反応には、X²が-COOHの場合には、通常の縮合法、例えばDCC縮合、DCC/HOBt法、WSC法、混合酸無水物法、CDI法、又はDPPA法などが採用できるが、DCC縮合、DCC/HOBt法、又はWSC法が好ましい。また、X²が-COCl、-CSCl、又は-SO₂Clの場合には、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタンなどの一般の有機溶媒中で炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基存在下で縮合する方法を採用することができる。縮合反応の反応温度は、通常-20℃～100℃であり、好ましくは0℃～室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0063】

X³のアミノ保護基としては、種々の保護基が採用できるが(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1981などを参照)、例えばBoc基などが好ましい。脱保護には用いた保護基に応じて適宜の方法を採用できる。例えば、Boc基の場合、塩酸のジオキサン溶液、トリ

フルオロ酢酸を用いる方法が好ましい。反応温度は、通常 -20°C ～ 50°C であり、好ましくは -20°C ～室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは30分間から3時間である。

【0064】

R^3 が水素原子以外の場合は、一般式(VII)で表される化合物と一般式： R^3X^1 (R^3 は前記と同義であり、 X^1 は脱離基を示す)で表される化合物とを有機溶媒中で NaOH の存在下に反応させた後、アミノ保護基を脱保護する。この場合には、 X^3 で示されるアミノ保護基としてフタルイミド基が好ましいが、この保護基はヒドラジンを用いて脱保護できる。最後に、得られた生成物を一般式： $\text{X}^4\text{-Y}$ (式中、 X^4 は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCl}$ 、 $-\text{CSCl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ を示し、 Y は前記と同義である)で表わされる化合物と縮合することにより一般式(I)で表される化合物を製造することができる。縮合法としては前記の方法を用いることができる。また、対応する無水物を用いてもよい。なお、一般式： $\text{X}^2\text{-M-X-Y}$ (式中、 X^2 、 M 、 X 、及び Y は前記と同義である)が入手容易な場合は、一般式(VII)の化合物と一般式： $\text{X}^2\text{-M-X-Y}$ の化合物とを縮合し、一般式(I)の化合物 (L が $-\text{NR}^3\text{-CO-}$ 、 $-\text{NR}^3\text{-CS-}$ 、又は $-\text{NR}^3\text{-SO}_2\text{-}$ であり、 X が $-\text{NR}^5\text{-CO-}$ 、 $-\text{NR}^5\text{-CS-}$ 、又は $-\text{NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である)を得ることができる。また、上記の製造法は、目的とする化合物の適性に従ってその反応順序を変更してもよい。

【0065】

<製造法2>

L' が $-\text{NR}^{63}\text{-CO-}$ 、 $-\text{NR}^{63}\text{-CS-}$ 、又は $-\text{NR}^{63}\text{-SO}_2\text{-}$ であり、 Q がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基 (該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい) である一般式(IV)で表される化合物の製造方法
一般式(VII)で表される化合物と一般式： $\text{X}^2\text{-Q}$ (式中、 X^2 は前記と同義である)の化合物とを製造法1と同様な方法により縮合し、一般式(IV)の化合物を製造することができる。

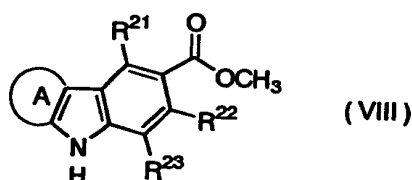
【0066】

<製造法3>

Lが $\text{-CO-NR}^3\text{-}$ 、Xが $\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 、 $\text{-NR}^5\text{-CS-}$ 、又は $\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である一般式(I)で表される化合物の製造方法

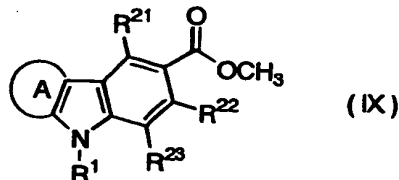
一般式(VIII)：

【化17】



(式中、A、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は前記と同義である)で表わされる化合物を有機溶媒中で塩基の存在下にて、一般式： R^1X^1 (式中、 R^1 は前記と同義であり、 X^1 は脱離基を示す)で示される化合物を反応させ、一般式(IX)：

【化18】

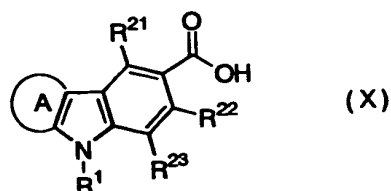


(式中、A、 R^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は前記と同義である)で表される化合物を製造することができる。用いる R^1X^1 の脱離基 X^1 としては、ハロゲン、トシル基、又はメシル基が好ましい。有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。

【0067】

ついで、通常のアルカリ加水分解により、一般式(X)：

【化 19】



(式中、A、R¹、R²¹、R²²、及びR²³は前記と同義である)で示される化合物に変換することができる。反応には、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどの一般的な有機溶媒と水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、又は炭酸ナトリウムなどの0.1N~2Nの水溶液を用いることができる。反応温度は、通常-20℃~100℃であり、好ましくは0℃~室温である。反応時間は通常10分~3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0068】

次に一般式(X)の化合物と一般式： $HR^3N-M-NR^5X^3$ (式中、X³、M、R³、及びR⁵は前記と同義である)で示される化合物とを縮合し、アミノ保護基を脱保護する。縮合反応には上記に例示した通常の縮合法を用いることができるが、DCC縮合又はDCC/HOBt法が好ましい。縮合反応の反応温度は、通常-20℃~100℃であり、好ましくは0℃~室温である。反応時間は通常10分~3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。X³のアミノ保護基としては種々の保護基が採用できるが、例えばBoc基などが好ましい。脱保護には用いた保護基に応じて適宜の方法を採用できる。例えば、Boc基の場合、塩酸のジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸を用いる方法が好ましい。反応温度は、通常-20℃~50℃であり、好ましくは-20℃~室温である。反応時間は通常10分~3日間であり、好ましくは30分から3時間である。

【0069】

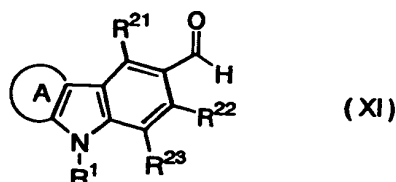
最後に、得られた生成物を一般式： X^4-Y (式中、X⁴は-COOH、-COCl、-CSCl、又は-SO₂Clを示し、Yは前記と同義である)で表わされる化合物と縮合することにより一般式(I)の化合物を製造することができる。縮合法としては前記の方法を用いることができ、対応の無水物を用いてもよい。

【0070】

上記製造法に関して、一般式： $R^3HN-M-X-Y$ （式中、 R^3 、 M 、 X 、 Y は前記と同義である）の化合物と縮合し、一般式(I)の化合物（ L が $-CO-NR^3-$ であり、 X が $-NR^3-CO-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、又は $-NR^3-SO_2-$ である）を得ることもできる。縮合反応には、通常のDCC縮合、DCC/HOBt法、又はWSC法を採用することができる。反応温度は、通常 $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ であり、好ましくは $0^{\circ}C \sim$ 室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。また、上記製造方法は、目的とする化合物の適性に従って、その反応順序を変更してもよい。

【0071】

さらに、上記製造方法において、 A がベンゼン環である場合には、一般式(XI)：
【化20】



（式中、 A 、 R^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は前記と同義である）で表されるアルデヒドを酸化して一般式(X)で示されるカルボン酸を製造することもできる。酸化方法としては種々の一般的な酸化方法を用いることができるが、アセトン中で過マンガン酸カリウムを用いる方法が好ましい。

【0072】

<製造法4>

L' が $-CO-NR^{63}-$ であり、 Q がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）である一般式(IV)で表される化合物の製造方法

一般式(XI)の化合物と一般式： R^3HN-Q （式中、 R^3 及び Q は前記と同義である）の化合物を製造法3と同様な方法により縮合し、一般式(IV)の化合物を製造することができる。

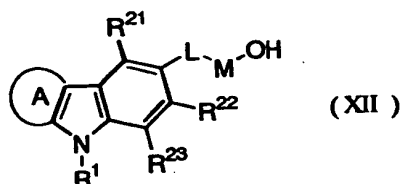
【0073】

<製造法5>

Lが-NH-CO-又は-CO-NR³-であり、Xが-S-、-O-、-NR⁴-、又は単結合である一般式(I)で表される化合物の製造法

上記、製造法1で得られた一般式(VII)で表される化合物とH₂OC-M-OH(式中、Mは前記と同義である)で示される化合物とを縮合するか、あるいは製造法3で得られた一般式(X)で表される化合物とHR³N-M-OH(式中、Mは前記と同義である)で表される化合物とを縮合し、一般式(XII):

【化21】

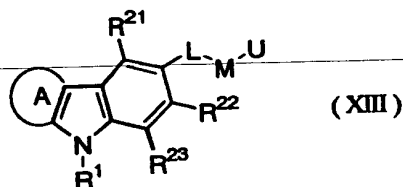


(式中、A、R¹、R²¹、R²²、R²³、及びMは前記と同義である)で表される化合物を合成する。縮合反応には、通常DCC縮合、DCC/HOBt法、又はWSC法を採用することができる。反応温度は、通常-20℃~100℃であり、好ましくは0℃~室温である。反応時間は通常10分~3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0074】

次に、一般式(XII)で表される化合物を、一般式(XIII):

【化22】



(式中、A、R¹、R²¹、R²²、R²³、及びMは前記と同義であり、Uは脱離基を示す)で表される化合物に変換する。Uで示される脱離基としては、トシル基、メシル基、又はハロゲン原子などが好ましい。Uがトシル基である場合には通常のトシル化の反応条件が採用できるが、ピリジン中で塩化トシルと反応する方法が

好ましい。反応温度は、通常 -20°C ～ 100°C であり、好ましくは 0°C ～室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。また、Uがハロゲン原子の場合には、通常ハロゲン化の条件を採用することができる。例えば、Uが臭素原子の場合には、ジクロロメタン中で室温下に四臭化炭素とホスフィンを用いる方法が好ましい。

【0075】

一般式(XIII)で表される化合物と H-X-Y で表される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させることによって、一般式(I)の化合物(Lが $-\text{NH-CO-}$ 又は $-\text{CO-NR}^3-$ であり、Xが $-\text{S-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、又は単結合である)を得ることができる。この時、反応温度は、通常 -20°C ～ 100°C であり、好ましくは 0°C ～室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。好ましい有機溶媒としてはアセトニトリルを用いることができ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン又は炭酸カリウムなどを挙げるができる。

【0076】

なお、一般式： $\text{X}^2-\text{M-X-Y}$ (式中、 X^2 、M、X、及びYは前記と同義である) が入手容易な場合には、一般式(VII)の化合物と一般式： $\text{X}^2-\text{M-X-Y}$ の化合物とを縮合し、一般式(I)の化合物(Lが $-\text{NH-CO-}$ であり、Xが $-\text{S-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、又は単結合である)を得ることができる。また、上記製造法に関して、一般式： $\text{R}^3\text{HN-M-X-Y}$ (式中、 R^3 、M、X、及びYは前記と同義である) の化合物と縮合し、一般式(I)の化合物(Lが $-\text{NH-CO-}$ 又は $-\text{CO-NR}^3-$ であり、Xが $-\text{S-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、又は単結合である)を得ることもできる。さらに、上記の製造法は、目的とする化合物の適性に従って、その反応順序を変更してもよい。

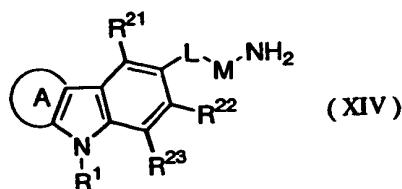
【0077】

<製造法6>

Xが $-\text{NR}^4-$ であり、Yがジアルキルホスホリル基である一般式(I)で表される化合物の製造法

上記の製造法1又は製造法3で得られる一般式(XIV)：

【化 23】



で表される化合物と Cl-Y (Y はジアルキルホスホリル基を示す) とを反応することにより、 X が $-\text{NR}^4-$ であり、 Y がジアルキルホスホリル基である一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

【0078】

反応は、有機溶媒中で塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常 -20°C ～ 100°C であり、好ましくは 0°C ～ 室温である。反応時間は通常 10 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。好ましい有機溶媒としてはアセトニトリルを用いることができ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン又は炭酸カリウムなどを挙げることができる。なお、一般式 (XIV) で表される化合物は、一般式 (XII) で表される化合物をトシル化した後に、アジドに変換し、加水素分解することによっても合成することができる。

【0079】

製造法 1～6 において、 A で示される炭化水素環基上の置換基、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} などを、必要に応じてあらかじめ適当な保護基で保護し、最終工程又は中間工程において適当な方法により脱保護してもよい。上記式 (I) 又は式 (IV) の化合物の代表的な化合物の製造方法が、本明細書の実施例に具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な製造方法及び実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は上記一般式 (I) 又は一般式 (IV) に包含される化合物をいずれも製造することができる。

【0080】

式 (I) で表される本発明の化合物及び式 (IV) で表される化合物は、NPY の Y 型受容体に親和性を有しており、特に Y5 受容体に対して選択的親和性を有するという特

徴がある。従って、式(I)で表される本発明の化合物及び式(IV)で表される化合物は、NPYの作用発現を調節する作用を有しており、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療に有用である。特にY5受容体は摂食のコントロールに最も関与していることから、上記化合物は、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節作用を有するほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防及び／又は治療に有用である。

【0081】

本発明により提供される医薬は、式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質、又は式(IV)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含有することを特徴としている。本発明の医薬は経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与としては、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、及び静脈内などの投与経路を挙げることができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、1又は2以上の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、チュアブル剤、又は懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、又は貼付剤などを挙げることができる。注射剤や点滴剤などの液体製剤を、例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解又は懸濁させて用いてもよい。

【0082】

製剤用添加物は医薬組成物の形態に応じて適宜選択可能であり、その種類は特に

限定されないが、例えば、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、光沢化剤、コーティング剤、着香剤・香料、湿潤剤、湿潤調節剤、充填剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、pH調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、噴射剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤、流動化剤などを挙げることができ、これらを2種以上組み合わせて用いてもよい。これらの製剤用添加物の具体例は、例えば、医薬品添加物事典（日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社発行）に説明されているので、当業者は医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択し、当業界で汎用の方法に従って所望の形態の医薬組成物を製造することができる。一般的には、上記の医薬組成物は有効成分である上記の物質を1.0～100% (W/W)、好ましくは1.0～60% (W/W)となるように調製することができる。

【0083】

より具体的には、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタルワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリイソバート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリンなどの製剤用添加物を用いることができるが、これらに限定されることはない。

【0084】

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されないが、治療又は予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて、適宜の投与量及び投与回数を決定することができる。経口投与の場合には、成人1日あたり

有効成分量として0.1~100 mg/kgとなるように、一日あたり一回又は数回投与することができ、非経口投与の場合は、0.001~10 mg/kgを一日あたり一回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

【0085】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に具体的に示した化合物の化合物番号と対応している。

実施例1：化合物1-1の合成

2.00 gの5-アミノ-n-吉草酸を25 mLの1N-水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、3.87 gの1-ナフタレンスルホニルクロリドを加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を4N-塩酸で酸性とした後、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、減圧下にて濃縮した。次に、上記で得られたスルホンアミド (0.73 g)、0.50 gの3-アミノ-9-エチルカルバゾールを5.0 mLのジメチルホルムアミドに溶解し、0.45 gのWSC (塩酸塩) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、0.4N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得られた残留物をクロロホルムで洗浄し、ろ過して0.83 gの化合物1-1を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.16 (dd, 1H,), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.36 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H) $^+$

【0086】

実施例1で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして、実施例2~実施例7の化合物を合成した。

実施例2：化合物1-2

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.2-1.6 (m, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m,

5H), 8.39 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H)⁺

実施例 3 : 化合物 1 - 3

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.0-1.4 (m, 8H), 1.30 (t, 3H), 1.49 (m, 2H),
2.25 (t, 2H), 2.77 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H)
, 7.9-8.3 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.84 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 541 (M+H)⁺

【0 0 8 7】

実施例 4 : 化合物 1 - 4

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4
.39 (q, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.34 (s, 1H
) , 8.68 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 472 (M+H)⁺

実施例 5 : 化合物 1 - 5

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.
85 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5
H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H)⁺

【0 0 8 8】

実施例 6 : 化合物 1 - 6

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.26 (t, 2H),
2.82 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.4-7.9 (m, 8H), 8.0-8.2 (m
, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H)⁺

実施例 7 : 化合物 1 - 7

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 2.27 (t, 2H),
2.84 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 6.44 (bs, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.84 (s, 1
H), 7.96 (dd, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.96 (d, 1H
)

FAB-MS (m/e) 515 (M+H)⁺

【0089】

実施例 8 : 化合物 1-8 の合成

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー誌 (J. Med. Chem. 第 35 巻、272 頁 (1993 年) 記載の方法により調製した N-Boc-6-アミノカプロン酸 (7.58 g)、7.58 g の 3-アミノ-9-エチルカルバゾールを 75 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、10.4 g の WSC 塩酸塩を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、10.3 g の 3-(N-Boc-6-アミノカプロイル)アミノ-9-エチルカルバゾールを得た。

【0090】

得られた 3-(N-Boc-6-アミノカプロイル)アミノ-9-エチルカルバゾール (6.01 g) を 60 mL のジオキサンに溶解し、60 mL の 4N 塩酸のジオキサン液を加え、氷冷下で 30 分間、続いて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、得られた残留物をエーテルで洗った後、水に溶解した。溶液を 1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して 0.44 g の 6-アミノカプロイルアミノ-9-エチルカルバゾールを得た。

【0091】

得られた 6-アミノカプロイルアミノ-9-エチルカルバゾール (530 mg) を 18 mL のアセトニトリルに溶解し、494 mg の炭酸水素ナトリウム、255 mg のニコチン酸クロリドを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した後に残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: クロロホルム/メタノール = 96/4)、236 mg の化合物 1-8 を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.31 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 3

.34 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.22-7.46 (m, 3H), 7.60 (brs, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.01 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 428 M^+

【0092】

実施例 9：化合物 1-9 の合成

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法により調製した6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(5.04 g)を50 mLのアセトンに溶解し、2.25 gの水酸化カリウム、8.45 gのよう化イソプロピルを加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈澱を集め、2.60 gのN-イソプロピル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。得られたN-イソプロピル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(2.60 g)を100 mLの酢酸に溶解し、2.75 gの鉄粉を加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加え希釈した。反応液を1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液：ジクロロメタン/酢酸エチル=7/3)、1.35 gのN-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0093】

次に、5.43 gの6-アミノカプロン酸メチルエステル塩酸塩、6.78 gの1-ナフタレンスルホニルクロリド、3.03 gのトリエチルアミンを50 mLのジクロロメタンに溶解し、12時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=7/3)、5.50 gの6-(1-ナフタレンスルホニル)アミノカプロン酸メチルエステルを得た。得られた6-(1-ナフタレンスルホニル)アミノカプロン酸メチルエステル(3.35 g)をメタノールに溶解し、20 mLの1N-水酸化ナトリウム液を加えて3時間攪拌した。次に、メタノールを減圧下で留去した後、1N-塩酸で酸性として酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

した後、溶媒を減圧下で留去し、3.02 gの6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸を得た。

【0094】

上記で得られたN-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (228 mg)、上記で得られた6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸 (321 mg)、DCC (226 mg)、HOBt (153 mg) を3 mLのDMFに溶解し、室温で12時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=7/3)、250 mgの化合物1-9を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.1-1.6 (m, 6H), 1.52 (d, 6H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.54-2.76 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 4.52 (sep., 1H), 5.33 (t, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.90 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 532 (M+H)⁺

【0095】

実施例10: 化合物1-10の合成

50 gのN-エチルカルバゾール-3-カルボキサルデヒドを1 Lのアセトンに溶解し、氷冷下にて過マンガン酸カリウム70.6 gを加えて3時間攪拌した後、100 mLのメタノールを加え、ろ過した。ろ液を減圧下で留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。次に、濃塩酸を加えて液を酸性とし、析出した沈澱を集め、33 gのN-エチルカルバゾール-3-カルボン酸を得た。

【0096】

得られたN-エチルカルバゾール-3-カルボン酸 (4.78 g) とジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリ誌、第40巻、2643頁(1997年)記載の方法により調製した ω -N-Boc-アミノペンチルアミン (4.04 g)、DCC (4.32 g)、HOBt (3.06 g) を50 mLのDMFに溶解し、室温で6時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水

素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物を100 mLのジオキサンに溶解し、100 mLの4N-塩酸のジオキサン溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した沈澱を集め、4.02 gのN-エチル-3-(ω -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾールを得た。

【0097】

得られたN-エチル-3-(ω -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾール (198 mg) と炭酸カリウム (310 mg) を2 mLのDMFに溶解し、メタンスルホニルクロリド (45 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、酢酸エチルとヘキサンの混合液から再結晶を行い、85 mgの化合物化合物1-10を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.3-1.9 (m, 6H), 1.50 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 4.50 (t, 1H), 6.34 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 401 M^+

【0098】

実施例10で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例10と同様にして、実施例11～実施例24の化合物を合成した。

実施例11：化合物1-11

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.04 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.4-1.9 (m, 10H), 1.44 (t, 3H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.48 (brs, 1H), 6.44 (brs, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0099】

実施例12：化合物1-12

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.87 (t, 3H), 1.4-1.7 (m, 15H), 1.44 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 6.4 (brs, 1H), 7.2- 7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H) $^+$

实施例 1 3 : 化合物 1 - 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.3-1.9 (m, 6H), 1.36 (d, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.1-3.24 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 6.50 (br, 1H), 7.2- 7.6 (m, 4H), 7.92 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 430 (M+H) $^+$

【0 1 0 0】

实施例 1 4 : 化合物 1 - 1 4

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.3-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.06 (br, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.9 (br, 1H), 6.35 (br, 1H), 7.2- 7.7 (m, 6H), 7.8-8.0 (m, 5H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H) $^+$

实施例 1 5 : 化合物 1 - 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.9 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.2- 7.6 (m, 7H), 7.8-8.0 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 464 (M+H) $^+$

【0 1 0 1】

实施例 1 6 : 化合物 1 - 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 6.3 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.2- 7.7 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 515 (M+H) $^+$

实施例 1 7 : 化合物 1 - 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.2-1.5 (m, 6H), 1.38 (t, 3H), 2.8-2.9 (m, 2H)

, 2.84 (s, 6H), 3.33 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.34 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.1- 7.5 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (d), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 557 (M+H)⁺

【0 1 0 2】

実施例 1 8 : 化合物 1 - 1 8

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.11 (d, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.34 (sep., 1H), 3.29 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.39 (q, 3H), 5.65 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.2- 7.6 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 394 (M+H)⁺

実施例 1 9 : 化合物 1 - 1 9

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1. 0-1.8 (m, 16H), 1.40 (t, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.64 (t, 1H), 6.48 (t, 1H), 7.2- 7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 434 (M+H)⁺

【0 1 0 3】

実施例 2 0 : 化合物 1 - 2 0

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.4-2.0 (m, 21H), 1.45 (t, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.2- 7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H)⁺

実施例 2 1 : 化合物 1 - 2 1

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.4-1.9 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 6.40 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.2- 7.6 (m, 7H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 428 (M+H)⁺

【0 1 0 4】

実施例 2 2 : 化合物 1 - 2 2

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.41 (t, 3H), 1.5-1.9 (m, 6H), 3.50- 3.60 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.30 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.1- 7.6 (m, 8H), 7.80- 7.90 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 478 (M+H)⁺

実施例 2 3 : 化合物 1 - 2 3

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.60 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.2- 7.3 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (dd), 7.86 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (ddd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.10 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 429 (M+H)⁺

【 0 1 0 5 】

実施例 2 4 : 化合物 1 - 2 4

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.74 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.90 (br, 1H), 6.78 (br, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 431 (M+H)⁺

【 0 1 0 6 】

実施例 2 5 : 化合物 1 - 2 5 の合成

上記、実施例 1 0 の方法で得られた N-エチル-3- (ω -アミノペンチルアミノカルボニル) -カルバゾール (162 mg) とインドール-5-カルボン酸 (95 mg) 、 DCC (103 mg) 、 HOBt (77 mg) を 3 mL の DMF に溶解し、室温で 2 4 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に 10% クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。次に、有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3) 、 250 mg の化合物 1 - 2 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.58 (q, 2H), 6.37 (br, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.54 (br, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H),

7.89 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.42 (br, 1H), 8.58 (d, 1H)
FAB-MS (m/e) 467 (M+H)⁺

【0107】

実施例 25 で用いた原料を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 25 と同様にして、実施例 26 の化合物を合成した。

実施例 26 : 化合物 1-26

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 1.41 (t, 3H), 1.46-1.82 (m, 6H), 3.40-3.52 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (d, 1H)
FAB-MS (m/e) 469 (M+H)⁺

【0108】

実施例 27 : 化合物 1-27 の合成

氷冷下において、5.29 g のアミノエチルチオエチルアミンに 1.00 g の 1-ナフタレンスルホニルクロリドを溶解したアセトニトリル液 120 mL を滴下し、室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で留去した後、残留物に 500 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、1.50 g の 1-ナフタレンスルホニルアミノエチルチオエチルアミンを得た。

【0109】

得られた 1-ナフタレンスルホニルアミノエチルチオエチルアミン (600 mg)、実施例 10 記載の方法で得られた N-エチルカルバゾール-3-カルボン酸 (459 mg)、WSC 塩酸塩 (560 mg)、トリエチルアミン (0.30 mL) を 3 mL の DMF に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3)、600 mg の化合物 1-27 を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.40 (t, 3H), 2.50-2.65 (m, 4H), 3.11 (q, 2H), 3.51 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.74 (t, 1H), 7.20-7.64 (m,

7H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 532 (M+H)⁺

【0 1 1 0】

実施例 2 7 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 2 7 と同様にして、実施例 2 8 ~ 実施例 3 4 の化合物を合成した。

実施例 2 8 : 化合物 1 - 2 8

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.42 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.54 (q, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.54 (t, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.20-7.60 (m, 7H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 516 (M+H)⁺

【0 1 1 1】

実施例 2 9 : 化合物 1 - 2 9

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 (t, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40-7.56 (m, 6H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 515 (M+H)⁺

実施例 3 0 : 化合物 1 - 3 0

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 (t, 3H), 2.41 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.32-7.50 (m, 6H), 7.86 (dd, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60-8.68 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 529 (M+H)⁺

【0 1 1 2】

実施例 3 1 : 化合物 1 - 3 1

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.36 (t, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 5.71 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H),

7.27 (d, 1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H)⁺

実施例 3 2 : 化合物 1 - 3 2

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.04 (t, 1H), 6.31 (bs, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.91 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H)⁺

【 0 1 1 3 】

実施例 3 3 : 化合物 1 - 3 3

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.1-1.5 (m, 8H), 1.32 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.80 (m, 5H), 7.90-8.40 (m, 2H), 8.06-8.18 (m, 2H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.60-8.72 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)⁺

実施例 3 4 : 化合物 1 - 3 4

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, 3H), 1.24-1.58 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 4.28 (sep. 1H), 4.42 (q, 2H), 5.02 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.910-7.96 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)⁺

【 0 1 1 4 】

実施例 3 5 : 化合物 1 - 3 5 の合成

6.04 gのtrans-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸を1N水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、8.71 gの1-ナフタレンスルホニルクロリドを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を4N塩酸で酸性とし、水で希釈した後、析出してきた固体を水で洗浄した。この固体を濾取して10.1 gのスルホンアミドを得た。得られたスルホンアミド (2.57 g) を20 mLのトルエンに溶解し、1.6 mLのジフェニル

ホスホリルアジド、1.0 mLのトリエチルアミンを加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(メタノール/クロロホルム=1/50)で精製し、1.09 gのイソシアナートを得た。

【0115】

得られたイソシアナートを40 mLのトルエンに溶解し、1.5 mLの濃塩酸を滴下して、120-130℃で2時間加熱還流した。析出してきた白色固体を水で洗い乾燥した後、15 mLのジメチルホルムアミドに溶解し、0.76 gの(9-エチルカルバゾール)-3-カルボン酸と0.61 gのWSC塩酸塩を加えて室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、0.1N水酸化ナトリウム水溶液で、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、0.31 gの化合物1-35を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.8-1.0 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.6-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 5.48 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 7.1-7.7 (m, 8H), 7.8-8.3 (m, 5H), 8.69 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 540 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0116】

実施例36：化合物1-36の合成

氷冷下において、7.91 gの1,5-ジアミノペンタンに1.75 gの1-ナフタレンスルホニルクロリドを溶解したアセトニトリル液240 mLを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去した後、残留物に500 mLの水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、1.90 gの5-(1-ナフタレンスルホニル)アミノペンチルアミンを得た。

【0117】

(9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸の合成

次に、150 mgの水素化カリウムに窒素気流下において10 mLのテトラヒドロフランを加え、240 mgのギ酸メチル、及びヘテロサイクルズ誌(Heterocycles)、45巻、585頁(1997年)に記載の方法により得られた9-エチル-テトラヒドロカルバゾール-4-オン(850 mg)を加え、5時間、還流させた。反応液に水を加えて酢酸

エチルで洗浄し、塩酸で中和した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した後、残留物を 3 mL のトルエンに溶解し、910 mg の DDQ を加えて室温で 10 分間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製し、518 mg の (9-エチル-4-ヒドロキシカルバゾール)-3-アルデヒドを得た。

得られた (9-エチル-4-ヒドロキシカルバゾール)-3-アルデヒド (500 mg) を 5 mL のアセトンに溶解し、870 mg の炭酸カリウム、260 mg のヨウ化メチルを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して 501 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-アルデヒドを得た。

得られた (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-アルデヒド (502 mg) を 1 mL のアセトンに溶解し、600 mg の過マンガン酸カリウムを加えて 2 時間 30 分間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下で留去した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。水溶液を酢酸エチルで洗浄した後に塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残留物を酢酸エチルから再結晶して 348 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸を得た。

得られた 5- (1-ナフタレンスルホニル) アミノペンチルアミン 378 mg と 348 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸を 3 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、247 mg の WSC 塩酸塩を加えて室温で 3 時間攪拌した。次に、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下にて濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（酢酸エチル／ヘキサン = 1 / 2）で精製し、96 mg の化合物 1-36 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.6 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.24 (bs, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 6H), 8.67 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 544 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0118】

実施例 37 : 化合物 1-37

300 mLの水に 11.3 gの3-ヒドロキシ-4-カルボキシフェニルヒドラジン、21 gの酢酸ナトリウムと67.7 mLのシクロヘキサノンを加えて、100℃で30分間加熱した。反応液中の固体をろ取し、水、及びヘキサンで洗浄して11.8 gのヒドラゾンを得た。そして、得られたヒドラゾン(11.8 g)に200 mLのトリフルオロ酢酸を加えた。反応液を8時間還流させた後、水に反応液を投じ、析出した固体をろ取して5-ヒドロキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸と7-ヒドロキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸の1:1混合物(7.82 g)を得た。

次に、得られた混合物(2.05 g)を60 mLのアセトンに溶解し、3.0 gの水酸化カリウム、7 mLのヨウ化メチルを加え、4時間、還流させた。反応液を減圧下で留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=12/85~25/75)により精製し、1.27 gの5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルと0.77 gの7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを得た。得られた7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルをアルカリ加水分解によりカルボン酸に変換した。得られた7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を用いて、後は実施例 36と同様な方法により化合物 1-37を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.5 (m, 12H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 561 M^+

【0119】

実施例 38 : 化合物 1-38

実施例 37で得られた7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を8 mLのトルエンに溶解し、2.14 gのクロラニルを加え、2時間30分、還流させた。反

応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ－（酢酸エチル）により精製し、336 mgの9-エチル-5-エトキシカルバゾール-6-カルボン酸を得た。得られた9-エチル-5-エトキシカルバゾール-6-カルボン酸を用いて、後は実施例 3 6 と同様な方法により化合物 1 - 3 8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.7 (m, 12H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 4H), 4.86 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 558 (M+H) $^+$

実施例 3 9 : 化合物 1 - 3 9

実施例 3 7 で得られた5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを用いて、後は実施例 3 7 と同様な方法により化合物 1 - 3 9 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.37 (q, 2H), 5.07 (bs, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.3-7.7 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.02-8.16 (m, 3H), 8.25 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 558 (M+H) $^+$

【 0 1 2 0 】

実施例 4 0 : 化合物 1 - 4 0

実施例 3 7 で得られた5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを用いて、後は実施例 3 7 と同様な方法により5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を合成し、続いて実施例 3 8 と同様な方法により化合物 1 - 4 0 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.5 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.06 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-8.1 (m, 4H), 8.25 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 562 (M+H) $^+$

【 0 1 2 1 】

実施例 41 : 化合物 1-41

実施例 36 の方法で得られた化合物 1-36 (63 mg) を 2 mL のジクロロメタンに溶解し、 -78°C に冷却した。この溶液に 1.2 mL の 1.0M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液を滴下し、30 分間攪拌した。次に、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出して、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下にて濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) で精製し、30 mg の化合物 1-41 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.6 (m, 6H), 1.43 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.2-7.7 (m, 8H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 530 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0122】

実施例 41 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 41 と同様にして、実施例 42 ~ 実施例 44 の化合物を合成した。

実施例 42 : 化合物 1-42

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.79 (bs, 1H), 6.55 (bs, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.9-8.1 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 530 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0123】

実施例 43 : 化合物 1-43

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.89 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 534 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

実施例 44 : 化合物 1-44

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.7 (m, 9H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.75 (br, 1H), 6.10 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H)
 FAB-MS (m/e) 534 (M+H)⁺

【0124】

実施例 45 : 化合物 1-45 の合成

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、809頁(1926)の方法により調製した1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステル(460 mg)を2.5 mLのDMFに溶解し、0.3 mLのよう化エチル、120 mgの水素化ナトリウムを加え、窒素気流下にて50℃に室温で2時間攪拌した。続いて、反応液に水を加えた後に2N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:ジクロロメタン)、490 mgのN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステルを得た。

【0125】

次に、480 mgのN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステルを5 mLのメタノールに溶解し、4 mLのN-水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で2時間攪拌した。続いて、反応液を冷却後、塩酸で中和して析出した沈澱を集め、400 mgのN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を得た。得られたN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸(73 mg)、実施例 36で得られた6-(1-ナフタレンスルホニル)アミノペンチルアミン(100 mg)、WSC(68 mg)を2 mLのDMFに溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。次に、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:クロロホルム/酢酸エチル=95/5)、50 mgの化合物 1-45を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.5 (m, 6H), 1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H),

2.65-2.57 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.88 (t, 1H), 6.11 (t, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 518 (M+H)⁺

【0126】

実施例 45 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 45 と同様にして、実施例 46 ～実施例 53 の化合物を合成した。

実施例 46 : 化合物 1-46

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.34 (tt, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.90 (t, 1H), 6.25 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.48-7.66 (m, 4H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.06 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 499 M⁺

実施例 47 : 化合物 1-47

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.34 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.70 (d, 6H), 2.92 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.01 (sep., 1H), 6.26 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)⁺

【0127】

実施例 48 : 化合物 1-48

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H), 1.2-1.6 (m, 8H), 1.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.24 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 542 (M+H)⁺

実施例 49 : 化合物 1-49

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.40 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.38 (t, 1H),

7.20-7.30 (m, 1H), 7.45-7.70 (m, 6H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.06 (d, 1H),
8.14 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 544 (M+H)⁺

【0 1 2 8】

実施例 5 0 : 化合物 1 - 5 0

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.18 (sep. 1H), 3.28 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.62 (t, 4H), 3.69(m, 4H), 4.20 (t, 3H), 4.58 (brs, 1H), 6.58 (brs, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 465 M⁺

実施例 5 1 : 化合物 1 - 5 1

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, 3H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.69(m, 4H), 4.09 (q, 2H), 4.91 (brs, 1H), 6.56 (brs, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 407 M⁺

【0 1 2 9】

実施例 5 2 : 化合物 1 - 5 2

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.16 (sep. 1H), 3.33 (m, 2H), 3.63 (t, 4H), 3.69(m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.58 (t, 1H), 6.64 (brs, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 435 M⁺

実施例 5 3 : 化合物 1 - 5 3

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 8H), 4.20 (t, 2H), 4.92 (brs, 1H), 6.59 (brs, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 437 M⁺

【0 1 3 0】

実施例 54 : 3-(1-ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾールの合成

450 mgのカルバゾール-3-カルボン酸メチルエステルを7 mLのメタノールに溶解し、2.5 mLの2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。続いて、反応液を冷却後、塩酸で中和して析出した沈澱を集め、410 mgのカルバゾール-3-カルボン酸を得た。得られたカルバゾール-3-カルボン酸 (205 mg)、実施例で得られた6-(1-ナフタレンスルホニル)アミノペンチルアミン (292 mg)、WSC (192 mg) を5 mLのDMFに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。次に、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: クロロホルム/メタノール=95/5)、123 mgの化合物3-(1-ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.30 (m, 2H), 1.3-1.48 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 8.21 (dd, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 11.54 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H)⁺

【0131】

実施例 55 : 化合物 1-54 の合成

実施例 54 の方法で得た3-(1-ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾール (70 mg) 0.3 mLのジメチルアセトアミドと1.0 mLのアセトニトリルの混合液に溶解し、0.030 mLのトリエチルアミン、0.010 mLの塩化アセチルを加え、窒素気流下にて室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル=9/1)、56 mgの化合物 1-54 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.30 (m, 2H), 1.3-1.48 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.44-7.70 (m, 6H), 7.72 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.22

(d, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)⁺

【0132】

実施例 56 : 化合物 1-55 の合成

実施例 32 の方法で得られた化合物 1-32 (256 mg) を 2 mL の DMF に溶解し、12 mg のよう化メチル、690 mg の炭酸カリウムを加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶離液：ジクロロメタン／酢酸エチル＝9／1）、169 mg の化合物 1-55 を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.54 (m, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.58-1.70 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.13-8.24 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.74 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)⁺

【0133】

実施例 57 : 化合物 1-56 の合成

実施例 10 の方法で得られた N-エチル-3-(ω-アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾール (162 mg) と無水フタル酸 (74 mg) を 3 mL のクロロホルムに溶解し、還流条件下で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、減圧下で100℃に5時間放置した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶離液：ジクロロメタン／酢酸エチル＝8／2）、20 mg の化合物 1-56 を

得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.4-1.55 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.60-1.80 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.44 (t, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.45 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.76 (dd, 2H), 7.91 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 454 (M+H)⁺

【0134】

実施例 4 5 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 4 5 と同様にして、実施例 5 8 ～実施例 6 4 の化合物を合成した。

実施例 5 8 : 化合物 1 - 5 7

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.40 - 1.50 (t+m, 5H), 1.55 - 1.70 (m, 4H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 3.47 - 3.68 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 - 7.55 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 - 8.63 (m, 1H), 8.75 - 8.78 (m, 1H), 9.08 - 9.14 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 465 (M+H)⁺

【0 1 3 5】

実施例 5 9 : 化合物 1 - 5 8

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.85 - 2.05 (m, 4H), 2.68 - 2.78 (m, 4H), 3.21 (q, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.53 - 3.67 (m, 8H), 4.18 (t, 2H), 5.80 (br, 1H), 6.67 (br, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.65 - 8.80 (m, 1H), 9.00 - 9.20 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 501 (M+H)⁺

実施例 6 0 : 化合物 1 - 5 9

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.18 (br, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.28 (br, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 450 (M+H)⁺

【0 1 3 6】

実施例 6 1 : 化合物 1 - 6 0

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.40-3.55 (m, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.34 (br, 1H), 6.34 (br, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 494 (M+H)⁺

実施例 62 : 化合物 1-61

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.59 (br, 1H), 6.41 (br, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0137】

実施例 63 : 化合物 1-62

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.8-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 8H), 4.18 (t, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 64 : 化合物 1-63

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.8-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 10H), 4.21 (t, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 455 M^+

【0138】

実施例 65 : 化合物 2-1 の合成

9-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸 2.30 g と 2-(2-アミノエトキシ)エタノール 1.00 g をジメチルホルムアミド 30 mL に溶解し、ここにWSC (塩酸塩) 1.81 g を加え室温で1.5時間攪拌後、水を入れ反応を停止した。有機層を酢酸エチルで抽出して、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、減圧濃縮して得られたものをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン = 5/95) で精製しアルコール1.86 g を得た。

【0139】

次にこのアルコール1.55 g をピリジン10 mL に溶解し、トルエンスルホニルクロリド1.07 g を加え室温で3時間攪拌した。水で反応を停止し有機層を酢酸エチルで抽出して、1N塩酸で1回、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、減圧濃縮してト

シラート1.79 gを得た。トシラート91 mgと3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール19 mgをアセトニトリル3 mlに溶解し、トリエチルアミン0.034 mLを加え90~100度で9時間加熱した。水で反応停止後、有機層を酢酸エチルで抽出しプレパラティブTLC（酢酸エチルのみ）で精製し化合物2-1（18 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (b, 4H), 3.28 (t, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 6.90 (b, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.04 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 414 (M+1)

【0140】

実施例65で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例65と同様にして、実施例66~実施例67の化合物を合成した。

実施例66：化合物2-2

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 397 (M+1)

実施例67：化合物2-3

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.12 (t, 2H), 3.70 (m, 6H), 4.07 (q, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 (M)

【0141】

実施例68：化合物2-4及び化合物2-5の合成

実施例65において3-メルカプト-1,2,4-トリアゾールの代わりに5-アミノ-1H-テトラゾールを用いることにより、同様にして化合物2-4と化合物2-5を得た。化合物2-4と化合物2-5はプレパラティブTLC（酢酸エチル）で分離精製した。

化合物2-4

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.31 (t, 2H), 5.22 (bs, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 398 (M+1)

化合物 2-5

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.0-4.2 (m, 4H), 4.61 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 398 (M+1)

【0142】

実施例 69 : 化合物 2-6 の合成

実施例 65 で得られたトシラート 1.27 g をジメチルホルムアミド 8 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 0.51 g を加えて約 100°C の油浴で 1.5 時間反応させた。反応混合物に水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、減圧濃縮してアジドを得た。このアジド体をエタノール 15 mL に溶解し 10% パラジウム活性炭 150 mg を加えて反応容器を水素置換し (常圧)、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン = 15/85) で精製してアミン 0.56 g を得た。

【0143】

このアミン 140 mg をアセトニトリル 5 mL に溶解し、炭酸カリウム 117 mg、クロロリン酸ジエチル 0.08 mL を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後に減圧濃縮し、得られた残渣をプレパラティブ TLC (メタノール/クロロホルム = 1/9) で精製して化合物 2-6 (79 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.4 (m, 9H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.68 (b, 4H), 4.0-4.2 (m, 6H), 6.65 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 466 (M)

【0144】

試験例 1 : Y5受容体結合阻害試験

ヒトY5受容体遺伝子の単離は、そのcDNA配列[ネイチャー(Nature)、382巻、168頁(1996年)]を基に、PCR法により遺伝子断片を増幅し、発現ベクターpcDNA3に組み込むことにより行った。ABI PRISM Dye Termination Kit (Perkin elmer社製)を用いて得られたヒトY5遺伝子のシーケンスを解析し、正しい配列であることを確認した。ヒトY5受容体の発現は、バキュロウイルス発現系を用いて行った。バキュロウイルス発現系キット(Life Technologies社)を用いて、ヒトY5遺伝子を含む組換えウイルスを調製しHigh Five昆虫細胞に感染させることにより、ヒトY5受容体を大量に発現させた。

【0145】

ヒトY5受容体を発現させた昆虫細胞より調製した膜標品を、被検化合物($10\mu\text{M}$)及び ^3H -NPY (Amersham社製)とともに、アッセイ緩衝液(1 mM 塩化マグネシウム、 0.25 mg/ml バシトラシン、 $10\mu\text{g/ml}$ ロイペプチン、 $1\mu\text{g/ml}$ エバラクトンB、 1% 牛胎児血清を含む 50 mM HEPES緩衝液、 $\text{pH } 7.4$)中で、 4°C で2時間インキュベートした。膜に結合した放射活性の回収は、96穴ユニフィルターを用い濾過法で行った。ヒトY5受容体への特異的結合は、コールドNPYを過剰添加した際に拮抗される結合とした。結果を表1に示す。表中、阻害率は、被検化合物の溶媒群のY5特異的結合量に対する被検化合物の阻害率(%)で示した。

【0146】

【表 1】

被験化合物	%阻害率 (10 μ M)	被験化合物	%阻害率 (10 μ M)
化合物 1-1	95	化合物 1-40	91
化合物 1-2	91	化合物 1-41	52
化合物 1-3	78	化合物 1-42	74
化合物 1-4	100	化合物 1-43	54
化合物 1-5	98	化合物 1-44	69
化合物 1-6	93	化合物 1-45	87
化合物 1-7	100	化合物 1-46	102
化合物 1-8	100	化合物 1-47	100
化合物 1-9	100	化合物 1-48	96
化合物 1-10	99	化合物 1-49	91
化合物 1-11	103	化合物 1-50	89
化合物 1-12	77	化合物 1-51	80
化合物 1-13	109	化合物 1-52	88
化合物 1-14	106	化合物 1-53	66
化合物 1-15	111	化合物 1-54	88
化合物 1-16	94	化合物 1-56	94
化合物 1-17	93	化合物 1-57	89
化合物 1-18	88	化合物 1-58	66
化合物 1-19	84	化合物 1-59	93
化合物 1-20	86	化合物 1-60	86
化合物 1-21	97	化合物 1-61	77
化合物 1-22	89	化合物 1-62	50
化合物 1-23	77		
化合物 1-24	98	化合物 2-1	71
化合物 1-25	100	化合物 2-4	85
化合物 1-26	82	化合物 2-6	67
化合物 1-27	96		
化合物 1-28	100	化合物 3-1	88
化合物 1-29	89	化合物 3-2	94
化合物 1-30	99	化合物 3-3	89
化合物 1-31	94	化合物 3-4	96
化合物 1-32	97	化合物 3-5	100
化合物 1-33	82	化合物 3-6	91
化合物 1-34	88	化合物 3-7	95
化合物 1-35	75	化合物 3-8	73
化合物 1-36	92		
化合物 1-39	80		

【0147】

試験例 2 : 絶食及びNPYにより誘発される摂食行動に対する動物試験

ペントバルビタール麻酔下 (50 mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット (6-7週令、150~250 g) の左側脳室に脳定位固定的に慢性カイドカニューレ (外径0.5 mm、内径0.4 mm、長さ4 mm) を挿入して、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方0.8 mm、正中線より構左に1.5 mm、脳表面より深さ3.2 mmとし、内針を挿入した際にその先端約0.5 mmがガイドカニューレの先端から出て、側脳室に達するようにした。約1週間の回復期間の後、ラットニューロペプチドY (rNPY、300 pmol/head/5 μ l) を側脳室に投与した。被検化合物はrNPYと混和して同時投与し、投与後4時間までの摂餌量を測定した。なお、rNPY及び被検化合物は1% DMSOを含む25%メタノール溶液に溶解して投与した。本発明の化合物は同時に投与したrNPYによる摂食量の増加を有意に抑制した。

【0148】

【発明の効果】

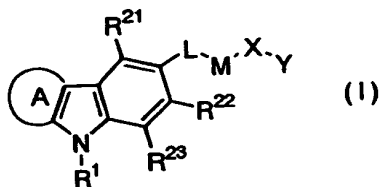
本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、NPYが関与する疾患、特にNPY/Y5受容体が関与する各種の疾患、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用である。また、一般式(IV)で表される化合物を有効成分として含む本発明の医薬も、上記疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 式(I) [Aは5～7員の炭化水素環基；Lは $-NR^3-CO-$ 、 $-CO-NR^3-$ (R^3 は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基) など；Mはアルキレン連結基 (炭素鎖を構成する炭素原子は窒素原子、酸素原子などで置換されていてもよい) ；Xは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^5-CO-$ など (R^4 及び R^5 は水素原子、低級アルキル基など) 又は単結合；Yはアルキル基、アリール基、アミノ基、芳香族ヘテロ環基など； R^1 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又は低級アシル基； R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は水素原子、水酸基、低級アルキル基など] で表わされる化合物又はその塩。

【化1】



【効果】 神経ペプチドYが関与する疾患や過食症などの摂食調節のための医薬の有効成分として有用である。

【書類名】 出願人名義変更届
 【整理番号】 99117M
 【提出日】 平成12年 3月14日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【事件の表示】
 【出願番号】 平成11年特許願第111698号
 【承継人】
 【識別番号】 000006091
 【氏名又は名称】 明治製菓株式会社
 【承継人代理人】
 【識別番号】 100096219
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 今村 正純
 【承継人代理人】
 【識別番号】 100092635
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 塩澤 寿夫
 【承継人代理人】
 【識別番号】 100095843
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 釜田 淳爾
 【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 038357
 【納付金額】 4,600円
 【ブルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第111698号
受付番号	50000302359
書類名	出願人名義変更届
担当官	小菅 博 2143
作成日	平成12年 5月10日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】

000006091

【住所又は居所】

東京都中央区京橋2丁目4番16号

【氏名又は名称】

明治製菓株式会社

【承継人代理人】

申請人

【識別番号】

100096219

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階

特許事務所サイクス

【氏名又は名称】

今村 正純

【承継人代理人】

【識別番号】

100092635

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階

特許事務所サイクス

【氏名又は名称】

塩澤 寿夫

【承継人代理人】

【識別番号】

100095843

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階

特許事務所サイクス

【氏名又は名称】

釜田 淳爾

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名 富士写真フイルム株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006091]

1. 変更年月日	1990年 8月 3日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名	明治製菓株式会社



PCT/IP00/02573
09/926355
20.04.00

4
日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 07 JUL 2000	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 7月14日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第200228号

出願人
Applicant(s):

明治製菓株式会社

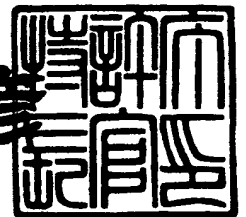
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月23日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3047112

【書類名】 特許願

【整理番号】 99220M

【提出日】 平成11年 7月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D209/82

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 西川 尚之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 菅井 昌治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 鈴木 真

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市扇町 2 丁目 1 2 番 1 号 富士写真フイルム株式会社小田原工場内

【氏名】 池川 昭彦

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 ▲高▼橋 和信

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 大澤 福市

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 武居 なおみ

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 角井 信一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 田中 二郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 田端 祐二

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

【氏名】 浅井 賢二

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9800464

【プルーフの要否】 要

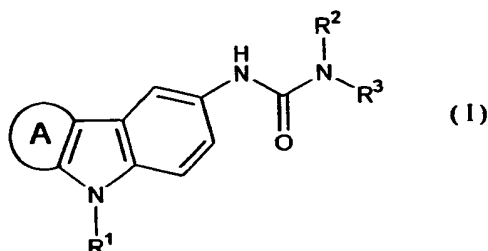
【書類名】 明細書

【発明の名称】 三環性化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式(I)：

【化 1】



〔式中、Aは5～7員の炭化水素環基（環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

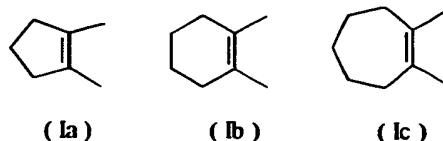
R¹は低級アルキル基又は低級アシル基（該低級アルキル基又は該低級アシル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R²は水素原子又は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R³は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し、R²及びR³は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい（該環はR²及びR³が結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい）〕で表わされる化合物又はその塩。

【請求項 2】 Aが下記の一般式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：

【化 2】



(上記の環は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) で表される炭化水素環基である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

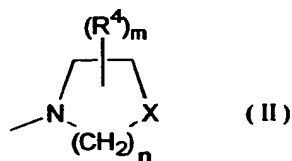
【請求項 3】 R^1 が低級アルキル基 (該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】 R^3 が窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個以上有する置換基を 1 又は 2 個以上有するアルキル基である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】 R^3 が示すアルキル基上の置換基が、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、トリアゾリルチオ基、及びイミダゾリルチオ基からなる群から選ばれる置換基である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】 R^2 及び R^3 は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに形成する環が下記の式 (II) :

【化 3】



〔式中、Xは-CH₂-、-O-、-S-、-NH-、又は-NR⁵-〔式中、R⁵は低級アルキル基、低級アシル基、フェニル基、又はヘテロ環基（該低級アルキル基、該低級アシル基、該フェニル基、又は該ヘテロ環基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕を示し；

nは1～4の整数を示し；

R⁴は水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基（該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アルキルチオ基、又は該低級アルキルカルボニル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、アリール基（該アリール基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、又はヘテロ環基を示し；

mは0～4の整数を示し、R⁴が複数個存在する場合にはR⁴はそれぞれ独立であり、同一でも異なってもよい〕で表わされる環である請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】 Xが-CH₂-、-O-、又は-S-である請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】 請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項9】 摂食調整のための請求項8に記載の医薬。

【請求項10】 糖尿病の予防及び／又は治療のための請求項8に記載の医薬。

【請求項11】 高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び／又は治療のための請求項8に記載の医薬。

【請求項12】 神経ペプチドY受容体リガンドである請求項1から7のいずれ

か 1 項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬の分野で有用な三環性化合物及び該化合物を有効成分として含む医薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

神経ペプチド Y（以下、本明細書において「NPY」と略す場合がある。）は 36 アミノ酸からなるペプチドであり、1982 年に立元らによりブタ脳から初めて単離された [ネイチャー (Nature)、296 巻、659 頁 (1982 年)]。NPY は、そのアミノ酸一次配列の相同性から pancreatic polypeptide (PP) ファミリーに属することが明らかにされた。このファミリーに属するポリペプチドとして、膵臓の内分泌系細胞で産生される pancreatic polypeptide (PP) と消化管の内分泌系細胞で産生される peptide YY (PYY) が知られている。これら PP ファミリーのペプチドは全て 36 個のアミノ酸からなるが、カルボキシ末端 (C-末端) の数個のアミノ酸配列が良く保存されており、特に C-末端 (36 番目のアミノ酸：Y36) は全てチロシンである。こうした理由から、PP ファミリーのペプチドの受容体は Y 型受容体と呼ばれている。Y 型受容体は、G 蛋白に共役した 7 回膜貫通型の受容体であることも判明している。

【0003】

NPY は中枢神経系及び末梢神経系に広く分布しており、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を担っている。例えば、血圧の調節、摂食行動の調節、腸の機能調節、サーカディアンリズムの調節やインスリン分泌に対する抑制的な制御、プロラクチン、黄体形成ホルモン、ACTH、ゴナドトロピン放出ホルモン、バソプレッシンなどのホルモンの分泌抑制などに関与している。NPY を脳室内に連続投与すると、これらの作用に基づいて肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自立神経系の機能などにも関係している。

【0004】

さらに、NPYは交感神経終末においてノルエピネフリンと共存しており、交換神経系の緊張性に関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、ノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている[インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー(International journal of obesity)、19巻、517頁(1999年)；エンドクリノロジー(Endocrinology)、133巻、1753頁(1993年)；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)、95巻、419頁(1988年)]。

【0005】

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPYのY型受容体と結合することにより発現される。NPY受容体として今までに少なくとも6種類のサブタイプが確認されており、Y3を除きその遺伝子が単離されている。Y1は最初にクローニングされた受容体であり[フェブス・レター(FEBS Lett.)、271巻、81頁(1990年)]、末梢では主に血管に分布しており、血管の収縮(血圧の上昇)に関与している。中枢では、大脳皮質・視床・扁桃に主に分布しており、扁桃での不安作用はY1受容体を介して発現されていると言われている。

【0006】

Y2受容体は、薬理学的にY1受容体とは異なる受容体として分類されてきた経緯があり、遺伝子が単離されてその存在が明確となった[ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.)、270巻、22661頁(1995年)]。この受容体の発現部位は主に脳であり、特に大脳皮質・海馬・扁桃体などに局在し、一方、小脳や脊髄では検出されていない。Y3受容体は、薬理学的に分類されているが、現在、まだ遺伝子は単離されていない。Y4受容体は、ヒトY1受容体cDNAをプローブとして見出され、遺伝子が単離されている[ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.)、270巻、26762頁(1995年)]。発現部位は、前立腺・結腸・膵臓・小腸に特異的であり、脳・腎臓・肺・心臓・脾臓などでは検出されていない。

【0007】

以前から、Y1受容体に近いリガンド親和性を有し、摂食行動を制御する別のNPY

受容体サブタイプが視床下部に存在することが示唆されていたが、Geraldらは、ラット視床下部cDNAライブラリーから摂食を制御するY5受容体のクローニングに成功した[ネイチャー(Nature)、382巻、168頁(1996年)]。Y5受容体は、他のNPY受容体との相同性が35%以下と低く、発現部位は脳の視床下部に局限されており、摂食のコントロールに最も関与している。Y6受容体はマウスでのみ見出され、ヒトでは偽遺伝子として機能していない。

【0008】

これらのY型受容体に対して親和性を有し、この受容体に対してアゴニスト又はアンタゴニストとして作用する物質は、NPYの作用発現を調節することができる。このような性質を有する物質は、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療における有用性が期待できる[トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁(1994年)]。

【0009】

特に、NPY受容体のうちのY5受容体(以下、「NPY/Y5受容体」と記する場合がある)に対して選択的親和性を有する物質は、NPY/Y5受容体が関与する疾患の予防及び/又は治療に有用であり、他のY型受容体の機能を亢進又は拮抗するといった副作用なしに使用できることが期待される。Y5受容体は、摂食のコントロールに最も関与していることから、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として使用できるほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に使用できると考えられる。

【0010】

NPY/Y5受容体をコードする遺伝子とその用途に関しては、米国特許5,602,024号、国際公開W096/16542号公報、国際公開W096/46250号公報に開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【0011】

NPY/Y5受容体に対する拮抗剤としては、国際公開W097/19682号にはアリールスルホンアミド及びスルファミド誘導体、国際公開W097/20820号、国際公開W097/20821号、国際公開W097/20822号、及び国際公開W097/20823号にはキナゾリン誘導体、国際公開W098/35944号及び国際公開W098/35957号にはアミド誘導体、国際公開W098/40356号にはアミノピリジン誘導体、国際公開W098/24768号、国際公開W098/25907号、国際公開W098/25908号、及び国際公開W098/27063号にはピラゾール誘導体、国際公開W098/47505号などにはキサンテン誘導体が開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。なお、国際公開W099/27965号には、NPY/Y5受容体拮抗剤が高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防や治療に有用であることが記載されている。

【0012】

本発明の化合物と構造的に関連する化合物は、国際公開W098/11895号、国際公開W098/06402号、欧州特許公開EP746962号、米国特許5,708,187号明細書、米国特許5,814,653号明細書、およびC. R. Heb. Seances Acad. Sic.誌、251巻、2728頁、1960年、J. Pharmacol. Exptl. Therap.誌、99巻、450頁、1950年に記載されている。しかしながら、これらの刊行物には、本発明の化合物、およびそのNPY拮抗作用については何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、NPY受容体に対して親和性を有する物質、特にNPY/Y5受容体に対して選択的な親和性を有する物質を提供することにある。本発明の別の課題は、摂食のコントロール作用を有し、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として有用な医薬を提供することにある。また、本発明のさらに別の課題は、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に有用な医薬を提供することにある。

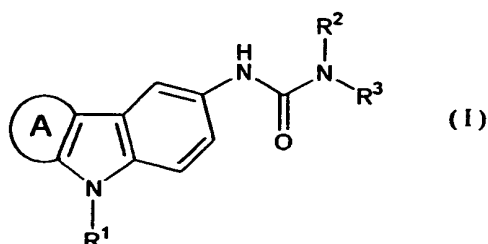
【0014】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行なった結果、下記の式(I)で表わされる新規化合物がNPY受容体に対して親和性を有しており、NPYの作用発現を調節する作用を有していること、及びこれらの物質が摂食調節又は上記の疾患の予防や治療のための医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】

すなわち、本発明は、下記の一般式(I)：

【化4】



〔式中、Aは5～7員の炭化水素環基（環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^1 は低級アルキル基又は低級アシル基（該低級アルキル基又は該低級アシル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

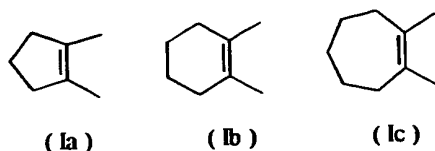
R^2 は水素原子又は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R^3 は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し、 R^2 及び R^3 は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい（該環は R^2 及び R^3 が結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい）〕で表わされる化合物又はその塩を提供するものである。

【0016】

この発明の好ましい態様によれば、Aが下記の一般式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：

【化5】



(上記の環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)で表される炭化水素環基である上記化合物又はその塩が提供される。

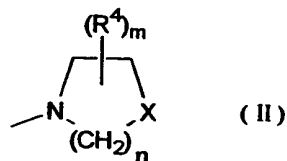
【0017】

さらに好ましい態様によれば、 R^1 が低級アルキル基(該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)である上記化合物又はその塩； R^3 が窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は2個以上有する置換基を1又は2個以上有するアルキル基である上記化合物又はその塩； R^3 が示すアルキル基上の置換基が、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、トリアゾリルチオ基、及びイミダゾリルチオ基からなる群から選ばれる置換基である上記化合物又はその塩が提供される。

【0018】

また、好ましい化合物群として、 R^2 及び R^3 は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに形成する環が下記の式(II)：

【化 6】



〔式中、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、又は $-\text{NR}^5-$ 〔式中、 R^5 は低級アルキル基、低級アシル基、フェニル基、又はヘテロ環基（該低級アルキル基、該低級アシル基、該フェニル基、又は該ヘテロ環基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕を示し；

nは1～4の整数を示し；

R^4 は水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基（該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アルキルチオ基、又は該低級アルキルカルボニル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、アリール基（該アリール基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、又はヘテロ環基を示し；

mは0～4の整数を示し、 R^4 が複数個存在する場合には R^4 はそれぞれ独立であり、同一でも異なってもよい〕で表わされる環である上記化合物又はその塩が提供される。Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{S}-$ であることが好ましい。

【0 0 1 9】

上記の式(I)で表わされる化合物又はその塩はNPY受容体に対して親和性を有しており、特にNPY/Y5受容体のリガンドとして作用し、NPYの作用発現を調節することができる。従って、上記化合物又はその塩は、NPYが関与する疾患、とりわけNPY/Y5受容体が関与する疾患の予防及び／又は治療に有用である。

【0 0 2 0】

別の観点からは、本発明により、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬は、例えば、摂食調整薬又は糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬、あるいは高コレステロー

ル血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、上記医薬の製造のための上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；摂食の調節方法であって、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；及びNPYが関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0021】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基（例えば、アルコキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基など）におけるアルキル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。環状のアルキル基は多環式アルキル基であってもよい。アルキル基としては、 C_1-C_{20} アルキル基、好ましくは C_1-C_{12} アルキル基、より好ましくは C_1-C_8 アルキル基、さらに好ましくは C_1-C_6 アルキル基、特に好ましくは C_1-C_4 アルキル基を用いることができる。

【0022】

ある置換基について「低級」という場合には、特に言及しない場合には、その置換基の炭素数が1~7個、好ましくは1~5個、特に好ましくは1~4個であることを意味する。例えば、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

【0023】

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式～4環式の芳香族基、好ましくは単環式～3環式の芳香族基、より好ましくは単環式又は2環式の芳香族基を用いることができる。アリール基の炭素数は6～20個、好ましくは6～16個、より好ましくは6～12個、さらに好ましくは6～10個である。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ビフェニル基などが挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などを用いることができる。アリール基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0024】

「ヘテロ環基」としては、特に言及しない場合には、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式～4環式のヘテロ環基、好ましくは単環式～3環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は2環式のヘテロ環基を用いることができる。本明細書において「ヘテロ原子」という場合には、特に言及しない場合には、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などの炭素原子以外の原子を意味する。2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれであってもよい。「芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が芳香環のヘテロ環基を意味しており、「非芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が飽和又は部分飽和のヘテロ環基を意味している。ヘテロ環基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0025】

ヘテロ環基として、例えば、イソクロマニル基、クロマニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリニル基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、キヌクリジニル基、チエニル基、チアンスレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、キサントニル基、フェノキサチニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル

基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリル基、1H-インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、4aH-カルバゾリル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナンスリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナンスロリニル基、フェナジニル基、フェナルサジニル基、フェノチアジニル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、ヘプタメチレンイミノ基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0026】

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基について特に言及しない場合には、その官能基が1又は2個以上の任意の置換基を有していてもよいことを意味する。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。

【0027】

置換基の種類は特に限定されないが、例えば、水酸基、アミノ基、メルカプト基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アンモニウム基、イミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、スルホ基、ヒドラジノ基、ウレイド基、ハロゲン原子、炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数2~10のアルキニル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数1~10のアルコキシ基、炭素数1~10のアルキルチオ基、炭素数1~10のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数1~10のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1~10のイミド基、ヘテロ環基、炭素数6~10のアリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、炭素数6~10のアリールチオ基、ヘテロ環チオ基、炭素数7~10のアラルキル基、ヘテロ環アルキル基、炭素数7~10のアラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、炭素数2~10のアルコキシカルボニル基、炭

炭素数6～10のアリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、炭素数2～10のアルキルカルボニル基、炭素数6～10のアリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、炭素数2～10のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数6～10のアリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、炭素数2～10のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数6～10のアリールカルボニルアミノ基、炭素数1～10のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、炭素数1～10のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルフィニル基、炭素数1～10のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数6～10のアリールスルホニルアミノ基、炭素数2～10のアルキルアミノカルボニル基、炭素数6～10のアリールアミノカルボニル基、炭素数1～10のアルキルアミノスルホニル基、又は炭素数6～10のアリールアミノスルホニル基などを挙げることができる。

【0028】

さらに、上記に例示した置換基は、さらに1又は2個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、炭素数1～10のヒドロキシアルキル基、炭素数1～10のヒドロキシアルキルオキシ基、炭素数1～10のアルコキシアルキルオキシ基、炭素数2～10のアルキルスルホニルアミノアルコキシ基、炭素数3～10のアルキルカルボニルアミノアルコキシ基、炭素数2～10のアルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、炭素数3～10のアルキルカルボニルアミノアルキルチオ基などを挙げることができる。もっとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

【0029】

「アシル基」としては、ベンゾイル基などのアリールカルボニル基、又はアセチル基などのアルキルカルボニル基を用いることができ、これらは置換基を有していてもよい。置換基を有するアリールカルボニル基としては、例えば、p-メトキシベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基などを挙げることができ、置換基を有するアルキルカルボニル基としては、例えば、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルカルボニル基などを挙げることができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、ネオペン

トキシ基、*n*-ヘキソキシ基などを挙げることができる。「ジアルキルアミノ基」に存在する2つのアルキル基は同一でも異なってもよい。

【0030】

式(I)中、Aは5～7員の炭化水素環基を示す。該炭化水素環基は1又は2個の二重結合を含んでいてもよい。Aとしては、例えば、上記(Ia)、(Ib)、又は(Ic)で表される炭化水素環基が特に好ましい。Aの環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。Aの環上に存在する置換基としては、低級アルキル基が好ましい。

【0031】

R^1 が示す低級アルキル基又は低級アシル基の好ましい例として、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、プロパルギルメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを挙げることができ、より好ましくは、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基等を挙げることができ、特に好ましくはイソプロピル基又はイソブチル基である。

【0032】

R^2 が示す総炭素数1～20個のアルキル基のうち、好ましくは総炭素数1～10個のアルキル基であり、さらに好ましくは低級アルキル基である。 R^3 が示す総炭素数1～20個のアルキル基として、好ましくは直鎖又は環状の低級アルキル基を用いることができ、さらに好ましくは、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなるヘテロ原子を1又は2個以上有する置換基を1又は2個以上有する総炭素数1から20個の低級アルキル基である（総炭素数は該置換基の炭素原子数を含む）。

【0033】

窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は

2個以上有する置換基の好ましい例としては、例えば、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基等が挙げられる。さらに、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基等のヘテロ環基や、トリアゾリルチオ基又はイミダゾリルチオ基等のヘテロ環チオ基なども好ましい例として挙げられる。

【0034】

R^2 及び R^3 は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい。該環は R^2 及び R^3 が結合する窒素原子以外にヘテロ原子、好ましくは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として1又は2個以上を有してもよい。また、環上には1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、複数の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。形成する環としては5～8員環が好ましく、特に上記の一般式(II)で表わされる基が好ましい。

【0035】

式(I)で表される化合物は、置換基の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があります、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合があります。また、置換基としてアルケニル基を有する場合には、その配置はZ又はEのいずれでもよい。

【0036】

また、式(I)で表される化合物は、塩として存在することもある。塩としては、無機酸塩、有機酸塩などの酸付加塩；金属塩、アンモニウム塩、有機アンモニウ

ム塩などの塩基付加塩；又はアミノ酸付加塩などを用いることができる。酸付加塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩などの無機酸塩のほか、脂肪族のモノカルボン酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸、芳香族カルボン酸、又は脂肪族若しくは芳香族のスルホン酸などの有機酸を用いることができる。

【0037】

有機酸としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、フタル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マンデル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩、アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。金属塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などを挙げることができる。アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩などを挙げることができ、有機アンモニウム塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩を挙げることができる。また、アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジンなどの付加塩を挙げることができる。さらに、式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドラフランなどのエーテル類などを挙げることができる。

【0038】

遊離形態の式(I)の化合物若しくはその任意の塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。また、式(I)で表され本発明の純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。本発明の医薬の有効成分としては、式(I)で表される遊離形態の化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を用いることができる。本発明の医薬の有効

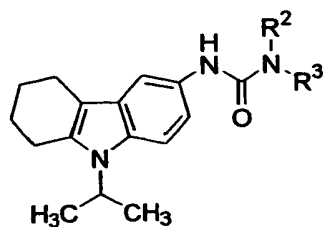
成分としては、純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。さらに、式(I)で表される化合物の生物学的均等物又は化学的均等物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。例えば、これらの化合物のダイマーやプロドラッグなどを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

【0039】

式(I)で表される化合物の具体例を以下に示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

【0040】

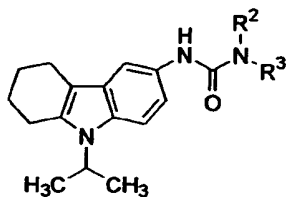
【化 7】



化合物番号	R^2	R^3
化合物 1-1	H	$-\text{CH}_3$
化合物 1-2	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
化合物 1-3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
化合物 1-4	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$
化合物 1-5	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
化合物 1-6	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH(CH}_3)_2$
化合物 1-7	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{pyridine-3-yl}$
化合物 1-8	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{pyridine-4-yl}$
化合物 1-9	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{pyridine-2-yl}$
化合物 1-10	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-imidazole-2-yl}$

【0041】

【化 8】

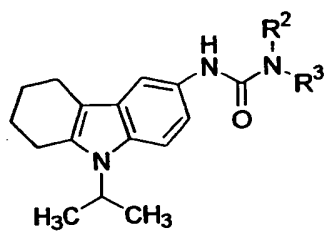


化合物番号	R ²	R ³
化合物 2-1	-CH ₃	-CH ₃
化合物 2-2	-CH ₃	
化合物 2-3	-CH ₃	
化合物 2-4	-CH ₃	
化合物 2-5	-CH ₃	
化合物 2-6	-CH ₃	
化合物 2-7	-CH ₃	
化合物 2-8	-CH ₃	
化合物 2-9	-CH ₃	
化合物 2-10	-CH ₃	
化合物 2-11	-CH ₃	
化合物 2-12	-CH ₃	
化合物 2-13	-CH ₃	
化合物 2-14	-CH ₃	

化合物番号	R ²	R ³
化合物 2-15	-CH ₃	
化合物 2-16	-CH ₃	
化合物 2-17	-CH ₃	
化合物 2-18	-CH ₃	
化合物 2-19	-CH ₃	
化合物 2-20	-CH ₃	
化合物 2-21	-CH ₃	
化合物 2-22	-CH ₃	
化合物 2-23	-CH ₃	
化合物 2-24	-CH ₃	
化合物 2-25	-CH ₃	
化合物 2-26	-CH ₃	

【0042】

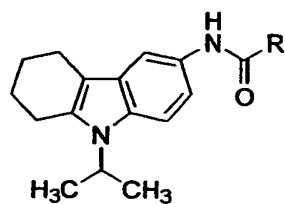
【化9】



化合物番号	R ²	R ³
化合物 3-1	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
化合物 3-2	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
化合物 3-3	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

【0043】

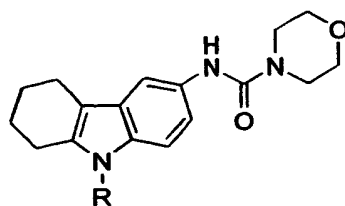
【化 10】



化合物番号	R	化合物番号	R
化合物 4-1		化合物 4-12	
化合物 4-2		化合物 4-13	
化合物 4-3		化合物 4-14	
化合物 4-4		化合物 4-15	
化合物 4-5		化合物 4-16	
化合物 4-6		化合物 4-17	
化合物 4-7		化合物 4-18	
化合物 4-8		化合物 4-19	
化合物 4-9		化合物 4-20	
化合物 4-10		化合物 4-21	
化合物 4-11		化合物 4-22	

【0044】

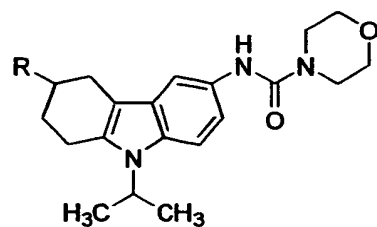
【化 11】



化合物番号	R
化合物 5-1	$-\text{CH}_3$
化合物 5-2	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
化合物 5-3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
化合物 5-4	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
化合物 5-5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
化合物 5-6	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
化合物 5-7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
化合物 5-8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
化合物 5-9	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
化合物 5-10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$
化合物 5-11	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

【0045】

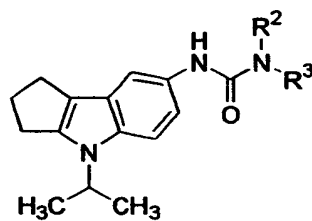
【化 1 2】



化合物番号	R
化合物 6-1	-CH ₃
化合物 6-2	-OCH ₃

【0046】

【化 1 3】



化合物番号	R ²	R ³
化合物 7-1	-CH ₃	
化合物 7-2	-CH ₃	
化合物 7-3	-CH ₃	
化合物 7-4		

【0047】

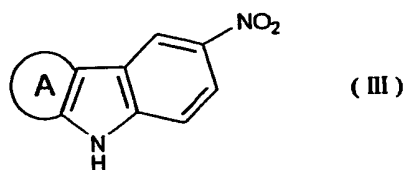
【化 14】

化合物番号	R ²	R ³
化合物 8-1	-CH ₃	
化合物 8-2	-CH ₃	
化合物 8-3	-CH ₃	
化合物 8-4		

【0048】

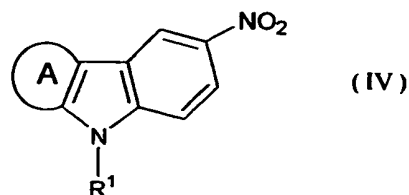
式(I)で表される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができるが、上記化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の記載等の方法で調製することができる一般式(III)：

【化 15】



(式中、Aは前記と同義である)で表わされる化合物と一般式： R^1-X^1 (式中、 R^1 は前記と同義であり、 X^1 は脱離基を示す)で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式(IV)：

【化 16】



(式中、A 及び R^1 は前記と同義である) で示される化合物を製造することができる。

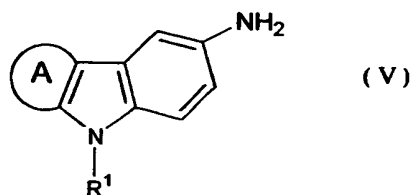
【0049】

上記反応において用いる R^1-X^1 の脱離基 X^1 としては、ハロゲン原子、トシル基、又はメシル基が好ましい。反応に用いる有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室温である。反応時間は通常 1 分 \sim 3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

【0050】

ついで、一般式 (IV) で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式 (V) :

【化 17】



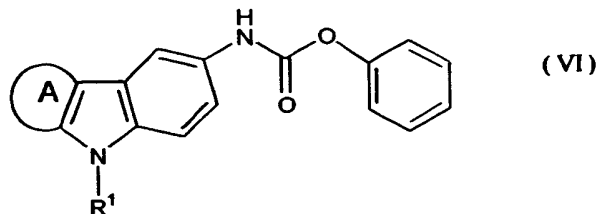
(式中、A 及び R^1 は前記と同義である) で表される化合物に変換することができる。還元方法としては種々の一般的な方法を採用できるが、代表的な方法として鉄を用いた還元を挙げることができる。好ましい反応溶媒としては、酢酸、イソプロピルアルコールを用いることができ、イソプロピルアルコールを用いる場合には塩化アンモニウムの存在化にて反応を行うことができる。反応温度は、通常

0℃～100℃であり、好ましくは室温～70℃である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0051】

次に、一般式(V)で表される化合物とクロロギ酸フェニルを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式(VI)：

【化18】



(式中、A及び R^1 は前記と同義である)で示される化合物を製造することができる。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、アセトニトリル等の一般の有機溶媒中で、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基存在下で縮合を行うことができる。縮合反応の反応温度は、通常-20℃～100℃であり、好ましくは-20℃～室温である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0052】

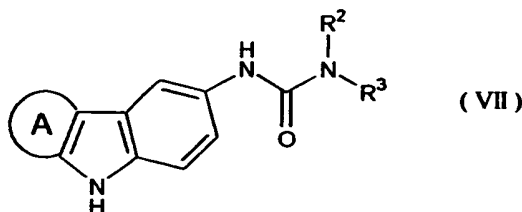
上記で得られた一般式(VI)の化合物と一般式： $HN(R^2)(R^3)$ (式中、 R^2 及び R^3 は前記と同義である)で示される化合物を有機溶媒存在下又は非存在下で、及び塩基存在下又は非存在下で反応して本発明の一般式(I)で示される化合物を得ることができる。有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、アセトニトリルなどの一般の有機溶媒、あるいはその混合溶媒を用いることができ、塩基としては、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基を用いることができる。縮合反応の反応温度は、通常0℃～200℃であり、好ましくは室温～120℃である。反応時間は通常10分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

【0053】

また、上記製造法により得られた一般式(V)で示される化合物と一般式： $(R^2)(R^3)N-CO-X^1$ (式中、 R^2 、 R^3 、 X^1 は前記と同義である)の化合物を縮合し、一般式

(I)の化合物を得ることもできる。さらに、一般式(III)で示される化合物を還元してアミノ体に変換した後、一般式： $(R^2)(R^3)N-CO-X^1$ （式中、 R^2 、 R^3 、 X^1 は前記と同義である）の化合物を縮合して一般式(VII)：

【化 19】



で示される化合物（式中、 R^2 、 R^3 、 X^1 は前記と同義である）に導き、最終工程にて一般式： R^1-X^1 （式中、 R^1 は前記と同義であり、 X^1 は脱離基を示す）で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式(I)で示される化合物を製造することもできる。

【0054】

本発明の代表的な化合物の製造方法が、本明細書の実施例に具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な製造方法及び実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は上記一般式(I)に包含される化合物をいずれも製造することができる。なお、上記の反応を行うにあたり、反応性官能基を適宜保護することにより反応収率を高めることができる場合がある。保護基は反応性官能基の種類に応じて適宜選択可能であるが、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1981などを参照することにより選択が容易になる。

【0055】

本発明の化合物は、NPYのY型受容体に親和性を有しており、特にY5受容体に対して選択的親和性を有するという特徴がある。従って、本発明の化合物は、NPYの作用発現を調節する作用を有しており、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン

異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療に有用である。特にY5受容体は摂食のコントロールに最も関与していることから、上記化合物は、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節作用を有するほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防及び／又は治療に有用である。

【0056】

本発明により提供される医薬は、式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含有することを特徴としている。本発明の医薬は経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与としては、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、及び静脈内などの投与経路を挙げることができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、1又は2以上の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、チュアブル剤、又は懸濁剤などを挙げることができる。非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、又は貼付剤などを挙げることができる。注射剤や点滴剤などの液体製剤を、例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解又は懸濁させて用いてもよい。

【0057】

製剤用添加物は医薬組成物の形態に応じて適宜選択可能であり、その種類は特に限定されないが、例えば、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、光沢化剤、コーティング剤、着色剤・香料、湿潤剤、湿潤調節剤、充填剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、pH調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、噴射剤、崩壊剤、崩壊補助

剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤、流動化剤などを挙げることができ、これらを2種以上組み合わせて用いてもよい。これらの製剤用添加物の具体例は、例えば、医薬品添加物事典（日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社発行）に説明されているので、当業者は医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択し、当業界で汎用の方法に従って所望の形態の医薬組成物を製造することができる。一般的には、上記の医薬組成物は有効成分である上記の物質を1.0～100% (W/W)、好ましくは1.0～60% (W/W)となるように調製することができる。

【0058】

より具体的には、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタルワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリイソバート、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリンなどの製剤用添加物を用いることができるが、これらに限定されることはない。

【0059】

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されないが、治療又は予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて、適宜の投与量及び投与回数を決定することができる。経口投与の場合には、成人1日あたり有効成分量として0.1～100 mg/kgとなるように、一日あたり一回又は数回投与することができ、非経口投与の場合は、0.001～10 mg/kgを一日あたり一回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

【0060】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に具体的に示した化合物の化合物番号と対応している。

【0061】

実施例1：N-イソプロピル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールの合成
ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法により調製した6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(5.04 g)を50 mLのアセトンに溶解し、2.25 gの水酸化カリウム、8.45 gのよう化イソプロピルを加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈澱を集め、2.60 gのN-イソプロピル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0062】

実施例2：N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールの合成
N-イソプロピル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(2.60 g)を100 mLの酢酸に溶解し、2.75 gの鉄粉を加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加え希釈した。反応液を1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：ジクロロメタン/酢酸エチル=7/3)で精製し、1.35 gのN-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0063】

実施例3：N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールの合成

N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(9.84g)、5.05gのトリエチルアミンを100mLのジクロロメタンに溶解し、7.85gのクロロギ酸フェニルを滴下により加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を10%のクエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=8/2)で精製した後、ヘキサンと酢酸エチルの混

合溶液から再結晶を行い、2.27 gのN-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0064】

実施例4：化合物1-1の合成

N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (88 mg) を3 mLのジクロロメタン、アセトニトリル混合液 (1/1) に溶解し、40%のメチルアミンメタノール溶液 (96 mg) を加えて還留条件にて8時間攪拌した。反応液を室温で静置し、析出した結晶を集め、アセトニトリルで洗浄して63 mgの化合物1-1を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.60 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.68-2.82 (m+d, 7H), 4.62 (sep. 1H), 6.10 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 285 (M)⁺

【0065】

実施例5：化合物1-2の合成

N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (88 mg) をジクロロメタンに溶解し、31 mgのヒドロキシエチルアミンを加えて、還留条件にて8時間攪拌した。反応液を室温で静置し、析出した結晶を集め、アセトニトリルで洗浄して35 mgの化合物1-2を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.60 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.62 (sep. 1H), 5.12 (t, 1H), 6.28 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 315 (M)⁺

【0066】

実施例6：化合物1-3の合成

実施例5中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヒドロキシブチルアミンを用い、後は実施例5と同様にして化合物1-3を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (m+d, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.62 (sep. 1H), 6.15 (br, 1H), 6.

96 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 (M)⁺

【0067】

実施例 7 : 化合物 1-4 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-アミノブチロニトリルを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-4 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.59 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 (M)⁺

【0068】

実施例 8 : 化合物 1-5 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヒドロキシエトキシエチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-5 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 359 (M)⁺

【0069】

実施例 9 : 化合物 1-6 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにイソプロピルスルホニルブチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-6 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, 6H), 1.52-1.68 (m+d, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.10-3.26 (m, 4H), 4.56 (t, 1H), 4.62 (sep. 1H), 4.75 (br, 1H), 6.15 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 448 (M)⁺

【0070】

実施例 10 : 化合物 1-7 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピコリルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-7 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 3H), 5.93 (br, 1H), 6.61 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.67 (ddd, 1H), 8.46 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0071】

実施例 11 : 化合物 1-8 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピコリルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-8 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.42 (d, 2H), 4.56 (sep., 1H), 5.09 (t, 1H), 6.25 (br, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.4-68.49 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0072】

実施例 12 : 化合物 1-9 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピコリルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-9 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.43 (d, 2H), 4.56 (sep., 1H), 5.24 (t, 1H), 6.41 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.50 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0073】

実施例 13 : 化合物 1-10 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに イミダゾリルメチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様にして化合物 1-10 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.1 (m, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.19 (dq, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.4

6 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 379 (M)⁺

【0074】

実施例 14 : 化合物 2-1 の合成

実施例 2 で得られた N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (228 mg)、161 mg のジメチルアミノカルボニルクロライド、152 mg のトリエチルアミンを 2 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した後に酢酸エチルを加え、有機層を 10% のクエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル = 8/2) で精製した後、ジクロロメタンとヘキサンの混合溶液から再結晶を行い、78 mg の化合物 2-1 を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 4.56 (sep., 1H), 6.25 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 299 (M)⁺

【0075】

実施例 15 : 化合物 2-2 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルイソプロピルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, 6H) 1.54 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 4.46-4.68 (m, 2H), 6.40 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 327 (M)⁺

【0076】

実施例 16 : 化合物 2-3 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルブチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.57-1.70 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 4.55 (sep., 1H), 6.28 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M)⁺

【0077】

実施例 17 : 化合物 2-4 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルヒドロキシエチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.52 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.55 (sep., 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 329 (M)⁺

【0078】

実施例 18 : 化合物 2-5 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, 6H), 1.65-1.90 (m, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.52 (sep., 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 9.36 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 370 (M)⁺

【0079】

実施例 19 : 化合物 2-6 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-メチルアミノブタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.54 (sep., 1H), 6.50 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 358 (M+H)⁺

【0080】

実施例 20 : 化合物 2-7 の合成

4-アミノ-1-ブタノール (8.0 g) を 150 mL のメタノールに溶解して氷冷し、ここに 39 g の二炭酸ジ-*t*-ブチルをゆっくり加えた。室温で 1 時間攪拌後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH:CHCl₃=1:20) で原点成分を除いた。得られた Boc 体 (9.0 g) を 500 mL の三口フラスコにとり、窒素置換して 100 mL の無水テトラヒドロフラン、4.4 g の水素化リチウムアルミニウムを加え、60℃ の油浴で 9.5 時間攪拌した。氷冷後メタノールで反応を停止し、固体成分をろ過で除去してろ液を濃縮した。さらにメタノール (100 mL) を加えて氷冷し、9.8 g の二炭酸ジ-*t*-ブチルをゆっくり加えた。室温で 5 時間攪拌後濃縮し、水を加えろ過で固体成分を除去しながら有機層を酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で 1 回づつ洗浄後、減圧濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム) により精製して 4.25 g の N-Boc-N-メチルアミノブタノールを得た。

【0081】

得られた N-Boc-N-メチルアミノブタノール (4.00 g) を 200 mL の三口フラスコにとり、窒素置換して 35 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し、60% 水素化ナトリウム (1.77 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。続いて、1.87 mL のヨウ化メチルを滴下し 50℃ の油浴で 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、有機層を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で 1 回づつ洗浄後、減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) により精製して 4.25 g の N-Boc-N-メチル-N-メトキシブチルアミンを得た。

【0082】

次に、得られたメトキシ体 (956 mg) を 10 mL のジオキサンに溶解し、20 mL の 4N 塩酸/ジオキサン溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をトリエチルアミンで中和した後、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残留物を 20 mL のクロロホルム溶液に溶解し、実施例 3 で得られた N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (95 mg) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン

= 4 / 6) により精製して 202 mg の化合物 2-7 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 8H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.63 (bs, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

MS (m/e) 371 (M) FAB-MS (m/e) 370 (M)⁺

【0083】

実施例 21 : 化合物 2-8 の合成

実施例 19 で合成した化合物 2-6 (195 mg) を 5 mL のピリジンに溶解し、50.6 μ l のメタンスルホニルクロリドを加え、室温で 20 分攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N 塩酸で 2 回、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。

【0084】

残留物を精製することなくジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、106 mg のアジ化ナトリウムを加え、90℃ の油浴で 30 分加熱した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、アジ化物 (205 mg) を得た。得られたアジ化物 (205 mg) を 6 mL のエタノールに溶解し、40 mg の 10% のパラジウム炭素を加え水素置換 (常圧) した。室温で 2.5 時間攪拌後、不溶物をろ過で除去し、ろ液の溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 / 9 ~ 15 / 85) により精製して 138 mg の化合物 2-8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.6 (m, 4H), 1.52 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.80 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.01 (b, 2H)

FAB-MS (m/e) 357 (M+H) FAB-MS (m/e) 370 (M)⁺

【0085】

実施例 22 : 化合物 2-9 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-メチルアミノプロピオニトリルを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.58 (sep., 1H), 6.39 (br, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 (M)⁺

【0086】

実施例 23 : 化合物 2-10 の合成

2-(2-アミノエトキシ) エタノール (4.19 g) を 10 mL のトルエンに溶解し、2.84 mL のベンジルオキシカルボニルクロリドを加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して水で希釈した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/20) により精製して 2.61 g のベンジルオキシカルボニルアミノ体を得た。

【0087】

次に、得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (0.96 g) を 200 mL 三口フラスコにとり窒素置換し、4 mL の無水テトラヒドロフランに溶解した。氷冷後、310 mg の水素化リチウムアルミニウムをゆっくり加え、60℃ に加熱し 30 分攪拌した。メタノールで反応を停止し、固体をろ過で除去した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残留物を精製することなく 10 mL のクロロホルムに溶解し、実施例 3 で得られた N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (150 mg) を加えて 12 時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/99-2/99) により精製した後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 5/95) により精製し、132 mg の化合物 2-10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 373 (M)⁺

【0088】

実施例 24 : 化合物 2-11 の合成

実施例 23 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ)エタノールの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、後は実施例 23 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.3-2.0 (m, 14H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)

MS (m/e) 367 (M)⁺

【0089】

実施例 25 : 化合物 2-12 の合成

実施例 23 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ)エタノールの代わりに trans-4-アミノシクロヘキサノールを用い、後は実施例 23 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.4-2.1 (m, 12H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

MS (m/e) 383 (M)⁺

【0090】

実施例 26 : 化合物 2-13 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルテトラヒドロフルフリルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.54-2.0 (m+d, 10H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.52 (sep., 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 369 (M)⁺

【0091】

実施例 27 : 化合物 2-14 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48 巻、1999 頁、(1992 年)記載の方法で得られる (2-ピペリジノエチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.54 (m, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.78-2.00 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.54 (sep, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 9.48 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 397 (M+H)⁺

【0092】

実施例 28 : 化合物 2-15 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48 巻、1999 頁、(1992 年) 記載の方法で得られる(2-(4-N-メチルピペラジノ)エチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.40-2.80 (m, 14H), 2.98 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.54 (sep., 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.98 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 (M+H)⁺

【0093】

実施例 29 : 化合物 2-16 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48 巻、1999 頁、(1992 年) 記載の方法で得られる(2-モルホリノエチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 10H), 2.99 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.54 (sep., 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.72 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 399 (M+H)⁺

【0094】

実施例 30 : 化合物 2-17 の合成

実施例 23 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ)エタノールの代わりに2-アミノメチルピリジンを用い、後は実施例 23 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.36 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H),

7.24 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.58 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 376 (M)⁺

【0095】

実施例 31 : 化合物 2-18 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.54 (sep, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.80 (brs, 1H), 8.62 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)⁺

【0096】

実施例 32 : 化合物 2-19 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにジャーナル・オブ・ヘテロサイクル・ケミストリー誌、27 巻、147 頁、(1990 年) 記載の方法で得られる 3-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.54 (d, 6H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.60 (t, 3H), 4.56 (sep, 1H), 6.40 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.788 (brs, 1H), 8.64 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)⁺

【0097】

実施例 33 : 化合物 2-20 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 4.56 (sep, 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.52 (d,

2H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)⁺

【0098】

実施例 34 : 化合物 2-21 の合成

実施例 19 記載の方法により得られたで化合物 2-6 (195 mg) を 5 mL のピリジンに溶解し、50.6 μ l のメタンスルホニルクロリドを加え、室温で 2.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出して、有機層を 1 N 塩酸で 2 回、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。残留物を精製することなく 5 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、111 mg のフタルイミドカリウムを加え、室温で 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製して 153 mg の化合物 2-21 を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 8H), 2.6-2.7 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.43 (bs, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 486 (M)⁺

【0099】

実施例 35 : 化合物 2-22 の合成

1-(3-アミノプロピル)イミダゾール (5.00 g) を 40 mL のアセトニトリルに溶解し、5.03 g の炭酸水素ナトリウムを加え氷冷した。6.55 mL のベンジルオキシカルボニルクロリドをゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し水で希釈した。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/20) により精製してベンジルオキシカルボニルアミノ体 (9.28 g) を得た。

【0100】

次に得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (1.31 g) を 200 mL の三口フラスコにとり窒素置換した。無水テトラヒドロフラン (15 mL) を加え、氷冷後、3

36 mgの水素化リチウムアルミニウムをゆっくり加え、60℃に加熱し30分攪拌した。メタノールで反応を停止し、不溶物をろ過で除去した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物を精製することなく30 mLのクロロホルムに溶解し、230 mgのN-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールとともに1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／20）により精製して220 mgの化合物2-22を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.58 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.30 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 394 (M+H)⁺

【0101】

実施例36：化合物2-23の合成

2-アミノエタノール (7.2 mL) を20 mLのトルエンに溶解して氷冷し、ベンジルオキシカルボニルクロリド (7.2 mL) とトルエン(40 mL)の混合液をゆっくり滴下した。1時間攪拌後、反応液を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残留物をヘキサン／酢酸エチル＝1／1の混合液で再結晶してベンジルオキシカルボニルアミノ体 (8.20 g) を得た。

【0102】

次に、得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (5.40 g) を30 mLのピリジンに溶解し、氷冷後、6.33 gのトシルクロリドを加え1.5時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出して、有機層を1N塩酸で2回、水および飽和食塩水で1回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄することにより精製し、トシラート (5.40 g) を得た。

【0103】

続いて、得られたトシラート (2.26 g) を15 mLのアセトニトリルに溶解し、654 mgの3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール、1.35 mLのトリエチルアミンを順次加

え、80℃で7時間加熱した。溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／50）により精製してトリアゾール置換体（1.39 mg）を得た。

【0104】

得られたトリアゾール置換体（552 mg）を200 mL三口フラスコに入れ窒素置換、氷冷し、15 mLの無水テトラヒドロフラン、151 mgの水素化リチウムアルミニウムを加え、70℃の油浴で3時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルを注ぎ、少量の水を入れろ過し、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残留物を20 mLのクロロホルムに溶解し、75 mgのN-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝3／97～5／95）により精製して116 mgの化合物2-23を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.00 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 (M)⁺

【0105】

実施例 37：化合物2-24の合成

実施例 36中の記述で、2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用いることにより、後は同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, 6H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.6-2.8 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.96 (b, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.41 (d, 1H)

MS (m/e) 427 (M+H)⁺

【0106】

実施例 38：化合物2-25の合成

実施例 36中の記述で、3-メルカプト-1,2,4-トリアゾールの代わりに2-メルカプトイミダゾールを用いることにより、後は同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

MS (m/e) 412 (M+H)⁺

【0107】

実施例 39 : 化合物 2-26 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-メチルアミノ-1,2-プロパンジオールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.55 (sep., 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

MS (m/e) 359 (M)⁺

【0108】

実施例 40 : 化合物 3-1 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-エチルアミノブタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.32-3.46 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 4.58 (sep, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 372 (M+H)⁺

【0109】

実施例 41 : 化合物 3-2 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに ジエタノールアミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 4.08 n(br, 2H), 4.56 (sep, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.28 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 359 (M)⁺

【0110】

実施例 42 : 化合物 3-3 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにジ (2-メトキシエチル) アミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.40 (s, 6H), 3.55-3.70 (m, 8H), 4.54 (sep, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.14 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 387 (M)⁺

【0111】

実施例 43 : 化合物 4-1 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピロリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.14 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 325 (M)⁺

【0112】

実施例 44 : 化合物 4-2 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピペリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-2.00 (m+d, 16H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.15 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 340 (M+H)⁺

【0113】

実施例 45 : 化合物 4-3 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヘキサメチレンイミンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 12H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.28 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

.31(d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 353 (M)⁺

【0114】

実施例 46 : 化合物 4-4 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピロリジノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.50-2.00 (m+d, 14H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 340 (M-H)⁺

【0115】

実施例 47 : 化合物 4-5 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに (s)-(+)-2-ピロリジンメタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.80 (m+d, 7H), 1.80-2.00 (m, 7H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M-H)⁺

【0116】

実施例 48 : 化合物 4-6 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに (R)-(-)-2-ピロリジンメタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.80 (m+d, 7H), 1.80-2.00 (m, 7H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.70 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M-H)⁺

【0117】

実施例 49 : 化合物 4-7 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジ

ンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 3H), 4.55 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)⁺

【0118】

実施例 50 : 化合物 4-8 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ヒドロキシピペリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.57 (m, 1H), 4.54 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M-H)⁺

【0119】

実施例 51 : 化合物 4-9 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピペリジンメタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (m+d, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.30-4.40 (br, 1H), 4.54 (sep, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.35 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 369 (M)⁺

【0120】

実施例 52 : 化合物 4-10 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピペリジンメタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (m, 11H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 369 (M)⁺

【0121】

実施例 53 : 化合物 4-11 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピペリジンエタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.50-2.00 (m+d, 18H), 2.60-2.80 (m+t, 6H), 3.50-4.00 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 6.85 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36(d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 384 (M) $^+$

【0122】

実施例 54 : 化合物 4-12 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピペリジンエタノールを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.20-2.00 (m+d, 17H), 2.60-2.80 (m+t, 6H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.56 (sep, 1H), 6.45 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36(d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 384 (M+H) $^+$

【0123】

実施例 55 : 化合物 4-13 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピペリジンノピペリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.45-2.00 (d, 20H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.66 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.86 (ddd, 2H), 4.15 (ddd, 2H), 4.55 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 423 (M+H) $^+$

【0124】

実施例 56 : 化合物 4-14 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにチアゾリジンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m,

4H), 3.11 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.55 (sep, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.25 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 (M)⁺

【0 1 2 5】

実施例 5 7 : 化合物 4 - 1 5 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにチオモルホリンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, dms_o-d₆) δ 1.48 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.54-2.60 (m, 6H), 2.70-2.75 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 357 (M)⁺

【0 1 2 6】

実施例 5 8 : 化合物 4 - 1 6 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに2,6-ジメチルモルホリンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, 6H), 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 4.56 (sep, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 368 (M-H)⁺

【0 1 2 7】

実施例 5 9 : 化合物 4 - 1 7 の合成

実施例 5 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに2-ヒドロキシエチルモルホリンを用い、後は実施例 5 と同様に合成した。

¹H-NMR (300MHz, dms_o-d₆) δ 1.50-1.75 (m+d, 8H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.33 (br, 1H), 2.60-2.75 (m, 5H), 2.80-3.04 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 5H), 4.55 (sep, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 385 (M)⁺

【0128】

実施例60：化合物4-18の合成

実施例5中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピペラジンを用い、後は実施例5と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.92 (t, 4H), 3.48 (t, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.35 (br, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M+H)⁺

【0129】

実施例61：化合物4-19の合成

実施例5中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにN-メチルピペラジンを用い、後は実施例5と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.51 (t, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.55 (t, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.32 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M)⁺

【0130】

実施例62：化合物4-20の合成

実施例5中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに1-(2-ピリジル)ピペラジンを用い、後は実施例5と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.66 (br, 8H), 4.56 (sep, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 8.21 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 418 (M+H)⁺

【0131】

実施例63：化合物4-21の合成

実施例5中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに1-(2-ピリミジル)ピペラジンを用い、後は実施例5と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m,

4H), 3.61 (t, 4H), 3.93 (t, 4H), 4.56 (sep, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.35 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 418 (M)⁺

【0132】

実施例 64 : 化合物 4-22 の合成

N-Z-エタノールアミン (1.57 g) と N-Boc-ピペラジン (0.93 g) を 50 mL のアセトニトリルに溶解し、1.39 g の炭酸カリウムを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄した後、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、1.33 g の N-Z-(N-Boc-ピペラジノ)エチルアミンを得た。

【0133】

得られた N-Z-(N-Boc-ピペラジノ)エチルアミン (1.33 g) を 5 mL のジオキサンに溶解し、5 mL の 4N 塩酸ジオキサン溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残留物を 1N 塩酸に溶解した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、40%水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮し、610 mg の N-Z-エチルアミンを得た。

【0134】

得られた N-Z-エチルアミン (610 mg) と実施例 3 の方法で得た N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (810 mg) を 3 mL のジクロロメタンに溶解し、232 mg のトリエチルアミン、3 mL のアセトニトリルを加え、80℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/7) で精製し、0.53 g の N-イソプロピル-6-(2-(N-Z-アミノ)エチル)ピペラジノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0135】

上記で得られたカルバゾール誘導体 (258 mg) を 20 mL のメタノールに溶解し、50 mg の 10% パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。ろ過により不溶物を除き、ろ液を減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 8/2 ~ 7/3) で精製して 120 mg の N-イソプロピル-6-(2-アミノエチル)ピペリラジノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0136】

得られたアミン体 (100 mg) をジクロロメタンに溶解し、55 mg のイソプロピルスルホニルクロリド、39 mg のトリエチルアミンを加えて室温で 8 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルの薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 1/1) で精製し、16 mg の化合物 4-22 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.37 (d, 6H), 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.45 (t, 4H), 2.51 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.46 (t, 4H), 4.56 (sep, 1H), 4.86 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 489 (M)⁺

【0137】

実施例 65 : 化合物 5-1 の合成

塩化アンモニウム (1.27 g) を 24 mL の水に溶解し、240 mL のイソプロピルアルコール、13.1 g の鉄粉を加え、攪拌しつつ 15 分間還流させた。続いて、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法により調製した 6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (10.0 g) を加えて 5 時間攪拌し、さらに塩化アンモニウム (0.53 g) 及び鉄粉 (5.19 g) を加えて 4 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、不溶物をろ過により除き、ろ液を濃縮した。次に、残留物を 72 mL のテトラヒドロフランに溶解し、5.66 g のトリエチルアミン、5.83 g のモルホリノカルボニルクロリドと 15 mL のテトラヒドロフランの混合溶液を滴下した。1 時間半室温で攪拌した後、一昼夜室温で放置し、水を加え、ジク

クロロメタンで抽出した。有機層を0.2N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンとメタノールの混合溶液で洗浄し、減圧乾燥することにより5.64 gの6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

【0138】

上記で得られた6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(503 mg)を8 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、414 mgの水酸化カリウムを加えた後、237 mgのヨウ化メチルと8 mlのジメチルホルムアミドの混合溶液を滴下した。室温で15分間攪拌した後、水を加え、さらに2N塩酸を加えて得られた沈澱を濾取した。得られた沈澱をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して89 mgの化合物5-1を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 6.35 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 313 (M) $^+$

【0139】

実施例66：化合物5-2の合成

実施例65で得られた6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(503 mg)を15 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、414 mgの水酸化カリウムを加えた後、160 μL のヨウ化エチルを滴下して室温で一時間攪拌した。反応液に水を加え、2N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.2N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、138 mgの化合物5-2を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.62-2.80 (m, 4H), 3.46 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 4.04 (q, 2H), 6.40 (brs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 328 (M+H) $^+$

【0140】

実施例 6 7 : 化合物 5 - 3 の合成

実施例 6 6 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化プロピルを用い、後は実施例 6 6 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.47 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.94 (t, 2H), 6.33 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M)⁺

【0 1 4 1】

実施例 6 8 : 化合物 5 - 4 の合成

実施例 2 で得られた N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (2.28 g)、1.80 g の 4-モルホリノカルボニルクロライド、1.20 g のトリエチルアミンを 20 mL のテトラヒドロフランに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した後に酢酸エチルを加え、有機層を 10% のクエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル = 8/2) で精製した後、エタノールから再結晶を行い、1.30 g の化合物 5 - 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 4.55 (sep. 1H), 6.27 (br, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M)⁺

【0 1 4 2】

実施例 6 9 : 化合物 5 - 5 の合成

実施例 1 中の記述で、ヨウ化イソプロピルの代わりにヨウ化ブチルを用い、後は実施例 2、6 8 にしたがって同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 3.97 (t, 2H), 6.29 (brs, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)⁺

【0143】

実施例 70 : 化合物 5-6 の合成

実施例 66 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化イソブチルを用い、後は実施例 66 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.15 (sep., 1H), 2.68 (t, 4H), 3.47 (t, 4H), 3.71-3.77 (m, 6H), 6.31 (brs, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)⁺

【0144】

実施例 71 : 化合物 5-7 の合成

実施例 66 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモメチルシクロプロパンを用い、後は実施例 66 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.25-0.35 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.89 (d, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 353 (M)⁺

【0145】

実施例 72 : 化合物 5-8 の合成

実施例 66 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモエチルメチルエーテルを用い、後は実施例 66 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.48 (t, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.74 (t, 4H), 4.16 (t, 2H), 6.35 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 357 (M)⁺

【0146】

実施例 73 : 化合物 5-9 の合成

実施例 66 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモエタノールを用い、後は実施例 66 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50 (t, 4H), 3.77 (t, 4H), 3.91 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 6.42 (brs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 (M) $^+$

【0147】

実施例 74 : 化合物 5-10 の合成

実施例 1 中の記述で、ヨウ化イソプロピルの代わりにクロロアセトニトリルを用い、後は実施例 2、68 にしたがって同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.75-2.10 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.34 (brs, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.53 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 (M) $^+$

【0148】

実施例 75 : 化合物 5-11 の合成

実施例 65 で得られた 6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (503 mg) に 5 mL の無水酢酸を加え、30 分間攪拌した後、トリフルオロボランエーテル錯体を数滴加えて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール = 96/4) で精製し、97mg の化合物 5-11 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 6.45 (brs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 342 (M+H) $^+$

【0149】

実施例 76 : 化合物 6-1 の合成

4-メチルシクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 3-メチル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒド

ロカルバゾールを調製し、続いて、実施例 1、および実施例 2 と同様にして N-イソプロピル-3-メチル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールに変換した後、実施例 68 と同様にして化合物 6-1 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 4.55 (sep., 1H) 6.31 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)⁺

【0150】

実施例 77 : 化合物 6-2 の合成

4-メトキシシクロヘキサノンを出発物質に用い、後は実施例 76 と同様にして化合物 6-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.80 (ddd, 1H), 2.86 (ddd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (t, 4H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.75 (t, 4H), 4.55 (sep., 1H) 6.31 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 371 (M)⁺

【0151】

実施例 78 : 化合物 7-1 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 19 と同様にして化合物 7-1 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.49 (d, 6H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.61 (sep. 1H), 6.51 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 344 (M+H)⁺

【0152】

実施例 79 : 化合物 7-2 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 31 と同様にして化合物 7-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.59 (sep. 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 8.61 (ddd, 1H)

FAB-MS (m/e) 377 (M+H)⁺

【0153】

実施例 80 : 化合物 7-3 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 32 と同様にして化合物 7-3 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.90-2.97 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.59 (sep. 1H), 6.16 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.53 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 377 (M+H)⁺

【0154】

実施例 81 : 化合物 7-4 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 68 と同様にして化合物 7-4 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.50 (d, 6H), 2.53 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.52 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 4.65 (sep. 1H), 6.37 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 327 (M)⁺

【0155】

実施例 82 : 化合物 8-1 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 19 と同様にして化合物 8-1 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.50-2.00 (m+d, 16H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.68 (sep., 1H), 6.47 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 371 (M)⁺

【0156】

実施例 83 : 化合物 8-2 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 31 と同様にして化合物 8-2 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, 6H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.68 (sep. 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.79 (br, 1H), 8.63 (ddd, 1H)

FAB-MS (m/e) 404 (M)⁺

【0157】

実施例 84 : 化合物 8-3 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 32 と同様にして化合物 8-3 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, 3H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.75-2.79 (m,

2H), 2.87-2.95 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.69 (sep, 1H), 6.17 (brs, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.53 (dd, 2H)

FAB-MS (m/e) 404 (M)⁺

【0 1 5 8】

実施例 8 5 : 化合物 8 - 4 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、8 3 3 頁 (1 9 2 4) の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 1、実施例 2、実施例 3、および実施例 6 8 と同様にして化合物 8 - 4 を合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, 6H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.74 (sep. 1H), 6.33 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)⁺

【0 1 5 9】

実施例 8 6 : 化合物 2 - 1 8 の塩酸塩の調製

実施例 3 1 の方法で得られた化合物 2 - 1 8 を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸ジオキササン溶液を滴下して得られた沈澱をエーテルで洗い、それぞれ化合物 2 - 1 8 の塩酸塩を得た。化合物 2 - 2 0、化合物 2 - 2 1、化合物 7 - 2、化合物 7 - 3、化合物 8 - 2、化合物 8 - 3 の塩酸塩も同様の方法により調製した。

【0 1 6 0】

試験例 1 : Y5受容体結合阻害試験

ヒトY5受容体遺伝子の単離は、そのcDNA配列 [ネイチャー (Nature)、382巻、168 頁 (1996年)] を基に、PCR法により遺伝子断片を増幅し、発現ベクターpcDNA3に組み込むことにより行った。ABI PRISM Dye Terminator Kit (PERKIN ELMER社製) を用いて得られたヒトY5遺伝子のシーケンスを解析し、正しい配列であることを確認した。ヒトY5受容体の発現は、バキュロウイルス発現系を用いて行った。バキュロウイルス発現系キット (Life Technologies社) を用いて、ヒトY5遺伝子を含む組換えウイルスを調製しHigh Five昆虫細胞に感染させることにより

、ヒトY5受容体を大量に発現させた。

【0161】

ヒトY5受容体を発現させた昆虫細胞より調製した膜標品を、被検化合物(10 μ M) 及び³H-NPY (amersham pharmacia biotech社製) とともに、アッセイ緩衝液 (1 mM塩化マグネシウム、2 mM塩化カルシウム、0.25 mg/mLバシトラシン、10 μ g/mLロイペプチン、1 μ g/mLエベラクトンB、1%牛血清アルブミンを含む50 mM HEPES 緩衝液、pH 7.4) 中で、4℃で2時間インキュベートした。膜に結合した放射活性の回収は、96穴ユニフィルターを用い濾過法で行った。ヒトY5受容体への特異的結合は、コールドNPYを過剰添加した際に拮抗される結合とした。結果を表1に示す。表中、阻害率は、被検化合物 (10 μ M) の溶媒群のY5特異的結合量に対する被検化合物の阻害率 (%) で示した。

【0162】

【表1】

被検化合物	%阻害率	被検化合物	%阻害率
化合物1-1	85	化合物4-4	90
化合物1-2	89	化合物4-5	100
化合物1-3	99	化合物4-6	88
化合物1-4	98	化合物4-7	97
化合物1-5	102	化合物4-8	97
化合物1-6	99	化合物4-9	91
化合物1-7	93	化合物4-10	97
化合物1-8	84	化合物4-11	95
化合物1-9	86	化合物4-12	94
化合物1-10	92	化合物4-13	83
化合物2-1	90	化合物4-14	96
化合物2-2	97	化合物4-15	88
化合物2-3	98	化合物4-16	96
化合物2-4	101	化合物4-17	99
化合物2-5	82	化合物4-18	92
化合物2-6	89	化合物4-19	75
化合物2-7	100	化合物4-20	89
化合物2-8	75	化合物4-21	80
化合物2-9	98	化合物4-22	86
化合物2-10	104	化合物5-1	82
化合物2-11	97	化合物5-2	95
化合物2-12	100	化合物5-3	101
化合物2-13	98	化合物5-4	98
化合物2-14	95	化合物5-5	85
化合物2-15	87	化合物5-6	100
化合物2-16	86	化合物5-7	100
化合物2-17	100	化合物5-8	73
化合物2-18	100	化合物5-9	101
化合物2-19	100	化合物5-10	78
化合物2-20	103	化合物5-11	102
化合物2-21	99	化合物6-1	96
化合物2-22	100	化合物6-2	78
化合物2-23	98	化合物7-1	100
化合物2-24	95	化合物7-2	83
化合物2-25	101	化合物7-3	95
化合物2-26	108	化合物7-4	94
化合物3-1	94	化合物8-1	100
化合物3-2	86	化合物8-2	96
化合物3-3	102	化合物8-3	100
化合物4-1	92	化合物8-4	97
化合物4-2	99		
化合物4-3	98		

【0163】

試験例2：絶食及びNPYにより誘発される摂食行動に対する動物試験

ペントバルビタール麻酔下（50 mg/kg腹腔内単回投与）、雄性SDラット（6-7週令、150～250 g）の左側脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ（外径0.5 mm、内径0.4 mm、長さ4 mm）を挿入して、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方0.8 mm、正中線より構左に1.5 mm、脳表面より深さ3.2 mmとし、内針を挿入した際にその先端約0.5 mmがガイドカニューレの先端から出て、側脳室に達するようにした。約1週間の回復期間の後、ラットニューロペプチドY（rNPY、300 pmol/head/5 μ l）を側脳室に投与した。被検化合物はrNPYと混和して同時投与し、投与後4時間までの摂餌量を測定した。なお、rNPY及び被検化合物は1% DMSOを含む25%メタノール溶液に溶解して投与した。本発明の化合物は同時に投与したrNPYによる摂食量の増加を有意に抑制した。

【0164】

【発明の効果】

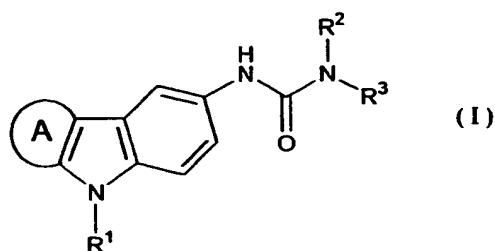
本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、NPYが関与する疾患、特にNPY/Y5受容体が関与する各種の疾患、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、ホルモン異常などの代謝性疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 式(I)〔Aは5～7員の炭化水素環基を示し； R^1 は低級アルキル基又は低級アシル基を示し； R^2 は水素原子又は総炭素数1～20個のアルキル基を示し； R^3 は総炭素数1～20個のアルキル基を示し、 R^2 及び R^3 は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表わされる化合物又はその塩。

【化1】



【効果】 過食症などの摂食調節や、神経ペプチドYが関与する疾患、高コレステロール血症、高脂血症などの治療や予防のための医薬の有効成分として有用である。

【書類名】 出願人名義変更届

【整理番号】 99220M

【提出日】 平成12年 3月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【事件の表示】

 【出願番号】 平成11年特許願第200228号

【承継人】

 【識別番号】 000006091

 【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【承継人代理人】

 【識別番号】 100096219

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 今村 正純

【承継人代理人】

 【識別番号】 100092635

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【承継人代理人】

 【識別番号】 100095843

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 038357

 【納付金額】 4,600円

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第200228号
受付番号	50000302360
書類名	出願人名義変更届
担当官	小菅 博 2143
作成日	平成12年 5月15日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	000006091
【住所又は居所】	東京都中央区京橋2丁目4番16号
【氏名又は名称】	明治製菓株式会社
【承継人代理人】	申請人
【識別番号】	100096219
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階 特許事務所サイクス
【氏名又は名称】	今村 正純

【承継人代理人】

【識別番号】	100092635
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階 特許事務所サイクス
【氏名又は名称】	塩澤 寿夫

【承継人代理人】

【識別番号】	100095843
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1-5-5 KRFビル5階 特許事務所サイクス
【氏名又は名称】	釜田 淳爾

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日
[変更理由] 新規登録
住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名 富士写真フイルム株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006091]

1. 変更年月日	1990年 8月 3日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名	明治製菓株式会社